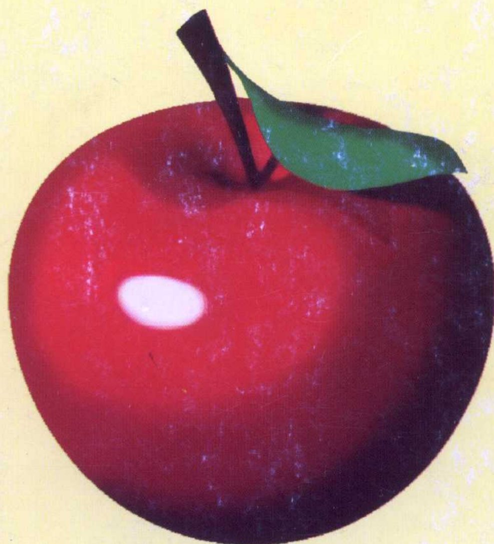
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Ion Corcimaru

ANEMIILE



Chișinău 2003

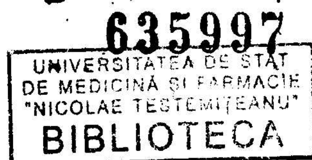
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Ion Corcimaru

ANEMIILE

(Ghid pentru medicii de familie)



Chișinău
2003

CZU: 616.155.194

Ion CORCIMARU – doctor habilitat în ştiinţe medicale, profesor universitar, membru corespondent al Academiei de Ştiinţe a Republicii Moldova, şeful Catedrei Hematologie şi Oncologie a USMF Nicolae Testemiţanu. Autor a 300 lucrări publicate în domeniul Hematologiei Clinice.

Aprobat de Prezidiul Consiliului de Experţi al Ministerului Sănătăţii al Republicii Moldova cu nr. 2 din 3 februarie 2003

Referat

Lucrarea este consacrată problemei anemiilor – una din cele mai răspândite patologii umane. Anemiile afectează şi deseori profund invalidizează persoanele de toate vârstele. Deşi anemiile se întâlnesc foarte frecvent, ele creează dificultăţi pentru medicii practicieni în identificarea formei concrete de anemie. În lucrare sunt elucidate problemele de etiopatogenie, diagnostic, diagnostic diferenţial, tratament şi profilaxie a anemiilor fierodeficitare, B12-deficitare, prin deficit de acid folic, aplastice, renale, metaplastice, hemolitice. O atenţie deosebită este acordată expunerii sindroamelor clinice principale caracteristice pentru fiecare anemie ce va contribui la stabilirea diagnosticului corect. De asemenea, sunt relatate cele mai informative metode de investigaţie utilizate în confirmarea diagnosticului.

Lucrarea este destinată medicilor internişti şi de familie, specialiştilor, care activează la etapa medicinei primare unde în primul rând se adresează persoanele anemizate.

Redactor: Lidia Serghienco-Ciobanu

Referenţi: dr. conf., şeful catedrei Medicina de familie a USMF N.Testemiţanu Grigore Bivol

dr. conf. catedra Hematologie şi Oncologie a USMF N.Testemiţanu Maria Robu.

Morfofiziologia eritrocitelor

Eritropoieza

Printre diversele sisteme ale organismului eritronul are importanță vitală. El prezintă o unitate morfofuncțională ce include eritrocitele mature, celulele eritroide ale măduvei oaselor la toate nivelurile de diferențiere – celula progenitoare unipotentă formatoare de colonii eritroide (CFC-E), eritroblastul, pronormocitul, normocitul bazofil, policromatofil, oxifil, reticulocitul.

Eritrocitul, celula matură a liniei eritrocitare, asigură respirația tisulară, transportând prin intermediul hemoglobinei oxigenul la țesuturi și a bioxidului de carbon din țesuturi la plămâni de unde este eliminat în aer.

În sângele periferic raportul dintre eritrocite și plasmă este de 40-45 la 55-60 (hematocritul 40-45%).

Menținerea numărului de eritrocite în limite constante (normale) este determinată de două procese principale, ce au loc permanent în organism - formarea și distrugerea fiziologică a eritrocitelor după o durată de viață de circa 120 de zile din momentul producerii lor. Între aceste două procese există un echilibru. La persoanele sănătoase într-o unitate de timp se produce și se distruge aceeași cantitate de eritrocite. De exemplu, este stabilit că într-o secundă în organismul omului se formează și se distrug 2 500 000 de eritrocite. Este clar, că numărul de eritrocite se va micșora prin producerea insuficientă a eritrocitelor ori prin distrugerea lor accelerată.

Pentru a înțelege mecanismul de reducere a numărului de eritrocite este necesar în primul rând de a cunoaște cum se formează ele în organism.

Conform concepției moderne a hemopoiezei, toate celulele sanguine, inclusiv eritrocitele, se dezvoltă dintr-o singură celulă, numită celulă stem pluripotentă, care intră în componența măduvei oaselor. Din această celulă iau naștere celulele progenitoare cu diferențiere limfoidă și celulele proge-nitoare multipotente (multiliniare) mieloide. Din celula proge-nitoare mieloidă provin celulele progenitoare unipotente - celule formatoare de colonii granulocitare (CFC-G), celule formatoare de colonii monocitare (CFC-M) și celule formatoare de colonii eritroide (CFC-E). Din ultima celulă se dezvoltă seria eritrocitară. De menționat, că mai întâi din celula progenitoare multi-

potentă mieloidă apare celula progenitoare unipotentă formatoare de colonii eritroide (CFC-EB). În urma diviziunilor acestor celule se produc celule progenitoare eritroide mai evoluate, numite celule formatoare de colonii eritroide (CFC-E). Această transformare este stimulată de IL-3 și de factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare (FSC-GM), iar diferențierea celulei CFC-E este stimulată de eritropoietină. După această stimulare CFC-E devine eritroblast, care prin diferite stadii de maturare (pronormocit, normocit bazofil, normocit policromatofil, normocit oxifil, reticulocit) dă naștere eritrocitelor. Denumirea celulelor eritroide la diferite etape de maturație corespunde nomenclaturii unificate a eritrocariocitelor inclusă în schema hematopoiezei propusă de И.Л.Чертков și А.И.Воробьев (1973).

Maturația eritrocariocitelor se manifestă morfologic prin modificări ale nucleului și citoplasmei. Maturarea nucleului se observă prin condensarea cromatinei, a cărei densitate la fiecare etapă ulterioară devine mai pronunțată. Concomitent citoplasma din bazofilă devine policromatofilă, apoi oxifilă. Modificările citoplasmei sunt determinate de formarea hemoglobinei. În condiții normale modificările citoplasmatice decurg sincron - gradul de condensare a cromatinei nucleului corespunde gradului de hemoglobinizare a citoplasmei. La etapa normocitului oxifil are loc expulzarea nucleului. Celula care a rămas fără nucleu se numește reticulocit. Pierderea nucleului și ca rezultat eliberarea eritrocitului de multe alte funcții celulare asigură posibilitatea de a realiza funcția principală a eritrocitelor – transportarea la țesuturi a oxigenului.

Reticulocitele se află atât în măduva oaselor, cât și în sângele periferic. Ele constituie circa 1% din eritrocite cu variații între 0,5 și 2%. Denumirea de reticulocite se trage de la rețeaua reticulofilamentoasă ce se observă în interiorul lor la colorația supravitală cu albastru de crezil briliant. Această rețea este alcătuită din organite citoplasmice restante, cât și din ribonucleoproteine care precipită sub acțiunea colorantului. Acest supliment de materie vie față de eritrocit conferă reticulocitelor dimensiuni mai mari (9-10μ). După maturare, care se finalizează peste 1-3 zile de circulație în sângele periferic, rețeaua granulofilamentoasă dispare.

Etapele de maturare a eritrocitelor, începând cu CFC-EB și CFC-E, sunt stimulate de IL-3 și eritropoietină. Ultima se atașează de receptorii de pe suprafața CFC-E și CFC-EB, în cur-

sul fazei G1 a ciclului celular, stimulând diviziunea și maturarea acestora. Celulele CFC-E sunt mult mai sensibile la acțiunea eritropoietinei în comparație cu CFC-EB. S-a stabilit că IL-3 nu acționează direct asupra eritropoiezei, dar împreună cu factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare (FSC-GM) amplifică efectul eritropoietinei pentru formarea de colonii.

Este dovedit, de asemenea, că partea proteică a hemoglobinei (lanțurile de globină) se sintetizează sub influența IL-3, iar hemul se formează sub acțiunea eritropoietinei.

Eritropoietina este un hormon sintetizat de celulele endoteliale ale vaselor peritubulare renale. Ea prezintă o glicoproteină cu greutatea moleculară de 39 000 de daltoni și a cărei activitate biologică rezidă într-un lanț polipeptidic compus din 166 de aminoacizi. Hipoxia tisulară de orice origine stimulează sinteza eritropoietinei.

În prezent eritropoietina este obținută în formă de medicament (Eprex) și se folosește pe larg în tratamentul anemiilor renale, anemiilor din bolile cronice, inclusiv și a anemiilor la bolnavii de cancer.

La maturarea și activitatea eritrocariocitelor contribuie ionii de fier, cupru, zinc, vitamina B_{12}, acidul folic etc.

Important în hemopoieză este și micromediul hematopoietic prezentat de un complex de celule stromale mezenchimale (macrofagele, celule endoteliale, adipocitele, fibroblaștii), de o rețea matriceală extracelulară fibrilară de glicoproteine, de care se prind celulele hematopoietice, și de factorii de creștere produși de celulele stromale.

Dereglarea de diversă origine a procesului de diferențiere a celulelor din rândul eritrocariocitar, tulburările în micromediul hematopoietic pot avea drept consecință diminuarea formării eritrocitelor cu dezvoltarea anemiei.

Modificările morfologice ale eritrocitelor

Eritrocitele sunt cele mai simple celule din organism. Ele au formă de disc biconcav. Diametrul mediu al eritrocitelor este de 7,2-7,5μ.

În diferite situații patologice sunt posibile devieri de dimensiuni, de formă, de culoare și structură a eritrocitelor. Depistarea acestor modificări ale eritrocitelor contribuie de rând cu alte simptome, la stabilirea diagnosticului și permit de a aprecia evoluția maladiei. Semnificația clinică a modificărilor

eritrocitelor sus-menţionate, numite şi anomalii eritrocitare, poate fi înţeleasă şi analizată la studierea patologiei respective. De aceea, aici ne vom limita cu expunerea esenţei anomaliilor eritrocitare mai frecvent întâlnite.

Eritrocitele cu diametrul mediu de 7,2-7,5μ se numesc normocite. În condiţii patologice eritrocitele pot avea diametrul mediu micşorat (mai mic de 7μ), din care cauză sunt apreciate ca microcite. Diametrul mediu al eritrocitelor poate fi majorat. În cazurile când el depăşeşte 9m este vorba de macrocite. Rareori diametrul mediu al eritrocitelor atinge 12-15μ. Astfel de eritrocite au denumirea de megalocite. Pot fi întâlnite şi fragmente de eritrocite - schizocite. Diapazonul exprimat al diametrului mediu al eritrocitelor în frotiu, cu prezenţa concomitentă a macrocitelor, normocitelor şi microcitelor, este descris ca anizocitoză.

În funcţie de gradul de hemoglobinizare, deosebim eritrocite normocrome, hipocrome şi hipercrome. Variaţia de culoare a eritrocitelor în acelaşi frotiu de sânge periferic se numeşte anizocromie. În cazurile de reticulocitoză pe frotiul sângelui periferic se observă policromatofilie din contul reticulocitelor, care au o culoare roz-violetă.

Eritrocitele suferă şi modificări de formă. În câmpul de vedere la microscopia frotiului sângelui periferic pot predomina eritrocite de formă ovală (ovalocite sau eliptocite), sferocitară (microsferocite cu diametrul mai mic de 6μ), eritrocite în "semn de tras la ţintă", drepanocite (eritrocite în seceră) etc. Prezenţa în acelaşi frotiu a eritrocitelor cu variaţii de formă se numeşte poichilocitoză.

O parte de autori, pe baza anomaliilor morfologice ale eritrocitelor, au propus clasificări morfologice ale anemiilor, ceea ce după părerea noastră nu este corect (vezi "Clasificarea anemiilor").

Deja am menţionat, că modificările de dimensiuni, de formă şi de culoare ale eritrocitelor sunt foarte importante în stabilirea diagnosticului şi în identificarea formei nozologice de anemie. Din această cauză semnificaţia practică a diferiţilor parametri eritrocitari va fi apreciată în compartimentele respective, când va fi expus diagnosticul de laborator al fiecărei forme de anemie.

Distrugerea fiziologică a eritrocitelor

Durata medie a vieţii eritrocitelor este de aproximativ 120 de zile. Distrugerea (hemoliza) lor fiziologică are loc predominant

în măduva oaselor. În ficat și splină se distrug sub 15% din eritrocite.

Din hemoglobina eliberată în urma distrugerii eritrocitelor se formează bilirubină. Fierul se conjugă de transferină și se utilizează pentru formarea eritrocitelor. Globina (partea proteică a hemoglobinei) se scindează până la aminoacizi, care sunt folosiți din nou pentru formarea hemoglobinei.

În cazurile de hemoliză patologică durata vieții eritrocitelor se poate micșora până la 15-20 de zile, uneori și până la câteva zile. În aceste situații distrugerea eritrocitelor depășește mult formarea lor, având ca urmare micșorarea numărului de eritrocite și a nivelului hemoglobinei într-o unitate de volum al sângelui.

De menționat, că măduva oaselor la un adult poate produce eritrocite de 6-8 ori mai mult decât în normă. De aceea o hemoliză slab ori moderat exprimată, de obicei, este compensată de măduva oaselor și conținutul hemoglobinei poate fi normal ori subnormal.

Pentru a înțelege cauzele hemolizei patologice și mecanismul de realizare a hiperdistrucției eritrocitelor este necesar de a însuși de ce eritrocitele în normă au durata vieții de circa 120 de zile.

În cele 4 luni de supraviețuire eritrocitele, fiind în circulația sanguină, sunt supuse multiplelor solicitări fizice și chimice. Având diametrul mediu de 7,2-7,5μ ele sunt nevoite să treacă prin capilare cu un diametru de 2-3μ și prin spațiile intersinusuale ale splinei cu un diametru și mai mic (0,5μ). Pentru a trece prin aceste capilare eritrocitele își modifică forma - din rotunde devin alungite, acomodându-se în așa fel la diametrul capilarelor. În fiecare minut eritrocitele trec de două ori printr-un capilar cu diametrul mult mai mic decât diametrul propriu. În decursul existenței lor ele vin și pleacă din inimă de circa 500 000 de ori și parcurg o distanță de circa 150-200 km, din care aproape jumătate prin teritorii înguste. Așadar, eritrocitele sunt supuse permanent unor acțiuni de compresie și deformare, care se reflectă negativ asupra membranei. S-a constatat că dacă membrana eritrocitară are o structură normală, rezistă la aceste schimbări aproximativ 120 de zile, ulterior are loc distrugerea eritrocitelor.

Membrana eritrocitelor este formată din două straturi de proteine și unul (stratul mediu) de lipide, care, având o anumită structură, înzestrează eritrocitele cu proprietăți deosebite - elasticitate (deformabilitate), plasticitate și permeabilitate selectivă. Elasticitatea membranei permite eritrocitelor să-și schimbe forma și să se acomodeze la diametrul mic al capilarelor. Dacă pe parcurs, ca rezultat al traumatismelor mecanice fiziologice, din

eritrocite se rupe o particică, capetele membranei se apropie restabilindu-se din nou integritatea eritrocitului, care continuă să activeze. Această "operaţie plastică", numită plasticitate eritrocitară, este efectuată de un component al proteinelor membranei eritrocitare – spectrina, care posedă funcţie contractilă şi apropie capetele membranei traumate.

Membrana eritrocitelor posedă permeabilitate selectivă, fiind o barieră, la nivelul căreia au loc schimbări între celulă şi mediul înconjurător. De exemplu, membrana eritrocitară permite ionilor de Na^+ să pătrundă în eritrocit doar într-o anumită cantitate, determinând predominarea în eritrocite a ionilor de K^+ Membrana eritrocitară este înzestrată cu o pompă ionică care asigură un echilibru de conţinut al ionilor de Na^+, K^+, Ca^{++} etc. Această pompă ionică consumă energie obţinută preponderent pe calea glicolizei şi acumulată în moleculele de ATP. Dereglarea structurii membranei şi a funcţiei de permeabilitate selectivă are drept consecinţă pătrunderea în eritrocit a mai multor ioni de Na^+ şi o dată cu el a apei, care provoacă umflarea lor, pregătindu-le pentru distrugerea accelerată şi înainte de timp. Majorarea conţinutului ionilor de Ca^{++} în eritrocit, de asemenea, se reflectă negativ. Eritrocitele devin crenelate (deshidratate), pierzând capacitatea de deformare, ca rezultat fiind susceptibile la sechestrare splenică şi hemoliză. În caz de scădere a concentraţiei calciului eritrocitul devine sferic prin pierdere de substanţă.

În afară de aceasta eritrocitele pătrund în circulaţie din măduva oaselor cu un anumit echipament de enzime (fermenţi), care asigură metabolismul lor cu formarea energiei necesare pentru a funcţiona. Este necesar de menţionat, că enzimele în eritrocite numai se consumă, fără a fi restituite, deoarece eritrocitele sunt celule fără nucleu şi organite citoplasmatice. Rezerva de enzime se epuizează peste 120 de zile, factor care, de rând cu uzarea membranei, contribuie la distrugerea fiziologică a eritrocitelor în acest termen.

O anumită importanţă pentru activitatea eritrocitelor are şi structura normală a globinei - partea proteică a hemoglobinei.

Aşadar, la asigurarea activităţii şi duratei normale a vieţii eritrocitelor contribuie calitatea membranei lor, un şir de enzime intraeritrocitare, structura globinei. Importantă este şi lipsa unor factori extraeritrocitari (anticorpi antieritrocitari, substanţe chimice toxice, traumatism mecanic etc.), care pot influenţa negativ asupra supravieţuirii eritrocitelor.

ANEMIILE

Anemia prezintă un proces patologic care se caracterizează prin micşorarea conţinutului de hemoglobină şi a numărului de eritrocite într-o unitate de volum al sângelui. Valorile normale ale acestor indici variază în funcţie de vârstă şi sex (tabelul 1).

Diferenţa conţinutului hemoglobinei şi a numărului de eritrocite la femei şi bărbaţi nu este suficient argumentată. Se presupune, că predominarea la bărbaţi a androgenilor, care au funcţie anabolică, stimulează eritropoieza şi majorează aceşti indici. După părerea noastră, cifrele mai joase ale hemoglobinei şi numărului de eritrocite la femei pot fi explicate prin includerea în cercetarea valorilor hematologice normale a femeilor cu anemie fierodeficitară în stadiile precoce clinic asimptomatice. Fiind considerate femei sănătoase, indicii hemogramei mai scăzuţi decât la bărbaţi au fost interpretaţi ca variantă a normei. Pentru a obţine valorile normale mai obiective ale hemogramei ar fi justificată examinarea concomitentă a analizei sângelui periferic şi a indicilor ce caracterizează conţinutul fierului în organism. În investigaţia de determinare a valorilor normale ale conţinutului hemoglobinei şi numărului de eritrocite e necesar să fie incluse numai femeile fără deficit de fier în organism.

Tabelul 1

Valorile normale ale seriei eritrocitare (după Miale B.I., 1977)

Vârsta	Hemoglobina (g/l)	Eritrocite ($\cdot 10^{12}$/l)
Bărbaţi	***151 (139-163)***	***5,1 (4,3-5,9)***
Femei	***135 (120-150)***	***4,5 (3,5-5,5)***
	Băieţi	
La naştere	200 (185-215)	5,6 (5,0-6,3)
O lună	170 (155-185)	5,2 (4,7-5,9)
3 luni	150 (135-165)	4,5 (3,8-5,2)
6 luni	140 (130-160)	4,6 (3,8-5,1)
9 luni	130 (120-140)	4,6 (3,7-5,2)
1 an	121 (100-140)	4,2 (3,5-4,9)
2 ani	123 (105-142)	4,2 (3,5-4,9)
4 ani	126 (112-143)	4,2 (3,7-5,0)
8 ani	134 (120-148)	4,6 (4,0-5,1)
14 ani	140 (125-150)	4,7 (3,9-5,3)

Fete		
La naștere	195 (180-210)	5,6 (5,0-6,3)
O lună	170 (158-189)	5,2 (4,7-6,0)
3 luni	148 (133-164)	4,4 (3,8-5,2)
6 luni	138 (128-148)	4,2 (3,5-4,9)
9 luni	128 (117-139)	4,2 (3,5-4,9)
1 an	122 (100-140)	4,2 (3,4-5,0)
2 ani	122 (105-142)	4,2 (3,5-5,0)
4 ani	127 (113-142)	4,4 (3,8-5,2)
8 ani	130 (115-145)	4,5 (3,9-5,1)
14 ani	132 (115-148)	4,5 (3,8-5,2)

Anemia prezintă una din cele mai răspândite patologii umane. Bolnavii de anemie, în funcție de sindromul care proeminează, se adresează la medici de diferite specialități. Corectitudinea și eficacitatea tratamentului este determinată de concretizarea perfectă a formei nozologice de anemie. La identificarea formei de anemie contribuie cunoașterea mecanismelor principale de dezvoltare a anemiilor, folosite la elaborarea clasificării lor.

Clasificarea anemiilor

Există diferite clasificări ale anemiilor, care fiind apreciate incorect dezorientează medicii în stabilirea diagnosticului. Una din clasificări este bazată pe caracteristica dimensiunilor eritrocitelor, conform căreia anemiile pot fi normocitare, microcitare și macrocitare. În funcție de gradul de hemoglobinizare a eritrocitelor sunt cunoscute anemii normocrome, hipocrome, hipercrome. În conformitate cu starea funcțională a eritropoiezei sunt formulate denumirile de anemii regeneratoare, hiporegeneratoare, hiperregeneratoare.

De menționat, că nici una din aceste clasificări în calitate de clasificare de sine stătătoare nu se folosește în clinică, deoarece ele nu includ unități nozologice concrete. De exemplu, nu poate fi acceptat diagnosticul de anemie hipocromă. Hipocromia eritrocitelor se depistează în condițiile de deficit de fier, în cazurile de dereglări de sinteză a hemoglobinei (sideroacrezie), la pacienții cu talasemie, maladia Marchiafava-Micheli etc. De asemenea pot fi aduse argumente că nu este rațional de a stabili diagnosticul de anemie macrocitară, microcitară sau normocitară. Așa forme nozologice de anemii nu pot fi recunoscute.

Caracteristica morfologică a eritrocitelor, cât și starea funcțională a eritropoiezei se folosesc ca semne de laborator pentru concretizarea și confirmarea formelor nozologice de anemie reflectate în clasificarea patogenetică a anemiilor. Această clasificare este cea mai reușită și pe larg implementată în clinică. Ea are la bază caracterul dereglării proceselor fiziologice, ce au loc permanent în hemopoieză. Referitor la eritropoieză în normă au loc formarea și distrugerea eritrocitelor. În condiții fiziologice numărul de eritrocite, care se formează în organism, este egal cu numărul de eritrocite, care se distrug în acelaș interval de timp. S-a constatat, că în fiecare secundă se formează și se distrug 2 500 000 de eritrocite, fapt care contribuie la menținerea valorilor constante ale eritrocitelor și a conținutului hemoglobinei într-o unitate de volum al sângelui, considerate ca indici normali.

Este clar, că anemiile se pot dezvolta în cazurile de formare insuficientă sau de distrugere sporită a eritrocitelor, care depășește procesul de formare a lor, ori în cazurile de pierdere a eritrocitelor prin hemoragii. Toate anemiile cunoscute se realizează prin unul din mecanismele enumerate.

Conform acestor mecanisme, deosebim 3 grupe de anemii:

1. Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor
2. Anemii prin distrugerea accelerată a eritrocitelor (anemii hemolitice)
3. Anemii posthemoragice.

De menționat, că vorbind de a treia grupă de anemii avem în vedere anemiile cauzate de hemoragii acute. Anemiile, ca urmare a hemoragiilor cronice, se includ în prima grupă, deoarece hemoragiile cronice prezintă cea mai frecventă cauză a deficitului de fier. Fiecare grupă de anemii include multe unități nozologice.

Conștientizarea existenței acestor trei grupe de anemii are mare importanță practică.

La examinarea unui pacient cu sindromul anemic medicul în primul rând determină, în care grupă se include anemia în cazul dat.

La început se precizează prezența sau absența anemiilor posthemoragice. Hemoragiile acute sunt diagnosticate foarte ușor, deoarece ele sunt evidente. Hemoragiile cronice, îndeosebi cele oculte, se depistează prin interogarea minuțioasă și prin metode speciale de investigare, care vor fi relatate în cadrul anemiilor fierodeficitare cauzate în majoritatea cazurilor de astfel de hemoragii. Ulterior, se confirmă sau se exclud anemiile hemolitice. În cazurile de anemie hemolitică de rând cu sindromul

anemic se observă sindromul de hemoliză, care se manifestă prin icter al tegumentelor și sclerelor, bilirubinemie din contul bilirubinei indirecte (neconjugate), urobilinurie. În tabloul sanguin se depistează anemie asociată cu reticulocitoză.

Dacă excludem și anemiile hemolitice se trage concluzia despre o anemie din grupa anemiilor ca rezultat al formării insuficiente de eritrocite.

La următoarea etapă se efectuează diagnosticul diferențial al anemiilor din grupa depistată la etapa precedentă. Această problemă, în majoritatea cazurilor, nu prezintă dificultăți, deoarece pentru fiecare anemie sunt caracteristice anumite particularități clinice și de laborator.

Trebuie de menționat, că cel mai frecvent se întâlnesc anemiile ca rezultat al formării insuficiente de eritrocite. Dereglarea producerii eritrocitelor și a hemoglobinei poate fi cauzată de deficitul unor factori hemopoietici, cum sunt ionii de fier, vitamina B_{12}, acidul folic, enzimele, care participă la sinteza porfirinelor, prin urmare și la sinteza hemului. Contribuie la micșorarea formării eritrocitelor acțiunea asupra hemopoiezei a diferitelor substanțe toxice. Eritropoieza este diminuată în cazurile de insuficiență renală în legătură cu dereglarea producerii în rinichi a eritropoietinei. Esențial suferă hemopoieza în condițiile de substituire a măduvei oaselor de celule maligne (leucemice sau canceroase). Procesele cronice infecțioase influențează negativ metabolismul fierului în organism cu dezvoltarea anemiilor specifice pentru aceste patologii. Factorii etiopatogenici enumerați stau la baza clasificării anemiilor din această grupă (vezi clasificarea).

Al doilea mecanism de anemizare constă în distrugerea sporită (hemoliza) a eritrocitelor. Deja a fost menționat că la asigurarea activității normale a vieții eritrocitelor contribuie calitatea membranei lor, un șir de enzime intraeritrocitare, structura globinei (componentul proteic al hemoglobinei).

În cazurile de dereglare a structurii proteinelor sau a lipidelor membranei eritrocitare, funcțiile ei de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă sunt diminuate. Astfel de eritrocite nu se pot acomoda la diametrul mic al capilarelor. Ca rezultat, ele se traumează mult mai ușor, fără restabilirea integrității. În eritrocite pătrund mai mulți ioni de Na^+ și o dată cu ei apa, care provoacă umflarea eritrocitelor, pregătindu-le pentru distrugerea accelerată și înainte de timp cu dezvoltarea anemiilor hemolitice, constituind grupul membranopatiilor.

A fost menționat că energia necesară pentru funcționarea eritrocitelor se produce cu participarea enzimelor intraeritrocitare. S-a stabilit, că 90% din energia totală se formează prin glicoliză. Există cazuri de deficit ereditar al uneia din enzimele eritrocitare. La aceste persoane se deregleazǎ metabolismul și formarea energiei în eritrocite, ceea ce determină distrugerea rapidă a acestora cu apariția anemiilor hemolitice, numite enzimopatii sau enzimopenii.

Importantă pentru activitatea și stabilitatea eritrocitelor este structura globinei. Ea constă din acizi aminici, situați în anumită ordine în lanțuri polipeptidice. Dereglarea sintezei de acizi aminici cu micșorarea numărului lor (schimbări cantitative) sau schimbarea locului acizilor aminici în lanțuri (schimbări calitative) are ca urmare hiperdistrucția eritrocitelor cu dezvoltarea anemiilor hemolitice, numite hemoglobinopatii.

Eritrocitele pot fi distruse mecanic la pacienții cu splenomegalii masive, hemangiomatoză, cu plastia valvelor cardiace, după un marș de lungă durată. Hemoliza eritrocitelor este provocată de intoxicările cu substanțe chimice toxice, de plasmodiul malariei.

Datele expuse privind cauzele hemolizei sporite a eritrocitelor au stat la baza clasificării anemiilor hemolitice. Unele cauze au origine eritrocitară, altele sunt dobândite. De aceea deosebim două grupe mari de anemii hemolitice: ereditare și dobândite.

Mecanismele elucidate de dereglare a eritropoiezei și de distrugere accelerată a eritrocitelor au stat la baza elaborării clasificării patogenetice a anemiilor.

Clasificarea anemiilor

I. Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor

1. Anemii fierodeficitare
2. Anemii B_{12}-deficitare
3. Anemii prin deficit de acid folic
4. Anemii aplastice
5. Anemii metaplastice
6. Anemii renale
7. Anemii în bolile cronice

II. Anemii hemolitice

A. Anemiile hemolitice ereditare

I. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitelor (membranopatii)

1. Dereglarea structurii proteinelor membranei eritrocitare
a) microsferocitoza ereditară
b) eliptocitoza (ovalocitoza) ereditară
c) stomatocitoza ereditară

2. Dereglarea structurii lipidelor membranei eritrocitare
a) acantacitoza ereditară
b) anemia hemolitică ereditară determinată de dereglarea de reînnoire a fosfatidilcolinei

II. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitelor (enzimopatii)

1. Deficit de enzime ale șuntului pentozelor: glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza

2. Deficit de enzime ale glicolizei anaerobe:
a) deficit al piruvatkinazei
b) deficit al glucozo-fosfatizomerazei
c) deficit al hexokinazei
d) deficit al fosfofructokinazei
e) deficit al fosfoglicerokinazei etc.

3. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării metabolismului glutationului
a) deficit al glutationreductazei
b) deficit al glutationperoxidazei
c) deficit al glutationsintetazei

4. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării activității enzimelor care participă la utilizarea ATP
a) deficit de adenozintrifosfatază
b) deficit al adenilatkinazei

5. Anemiile hemolitice ca rezultat al dereglării metabolismului nucleotidelor: deficit al ribofosfat-pirofosfatkinazei

III. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii sau sintezei lanțurilor de globină (Hemoglobinopatiile)

1. Anemiile ca rezultat al dereglării de sinteză a lanțurilor de globină:
diverse forme de talasemie

2. Anemiile ca rezultat al dereglării structurale a globinei
a) hemoglobinopatiile S, C, D, E, ș.a.
b) hemoglobinopatiile cu hemoglobine instabile

B. Anemiile hemolitice dobândite

I. Anemiile hemolitice ca rezultat al acţiunii anticorpilor antieritrocitari

1. Anemiile hemolitice izoimune

a) boala hemolitică a nou-născutului

b) anemii hemolitice posttransfuzionale

2. Anemii hemolitice autoimune prin anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor din sângele periferic

A. Anemii hemolitice autoimune cu anticorpi la cald

a) idiopatice

b) simptomatice (pe fundalul altor maladii (leucemie limfocitară cronică, limfoame maligne, mielofibroza idiopatică, lupus eritematos de sistem, artrită reumatoidă, hepatite etc.))

B. Anemii hemolitice autoimune cu anticorpi la rece

a) idiopatice

b) simptomatice (mielofibroză idiopatică, leucemie limfocitară cronică)

C. Anemii hemolitice autoimune cu aglutinine complete la rece

a) idiopatice (boala cu aglutinine la rece)

b) simptomatice (pe fundalul mononucleozei infecţioase, pneumoniei virale)

D. Anemii hemolitice cauzate de hemolizine bifazice (hemoglobinuria paroxistică a frigore)

a) idiopatice

b) simptomatice (la bolnavii de sifilis)

3. Anemii hemolitice cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocariocitelor măduvei oaselor

a) idiopatice

b) congenitală de tipul Blackfan-Diamond

c) simptomatice (pe fundal de timom, leucemie limfocitară cronică, maladia Hodgkin, lupus eritematos de sistem)

II. Anemii hemolitice ca rezultat al modificării structurale a membranei eritrocitare, determinată de mutaţia somatică Maladia Marchiafava-Micheli

III. Anemii hemolitice ca rezultat al distrucţiei mecanice a eritrocitelor

a) hemoglobinuria de marş

b) plastia valvelor cardiace

c) hemangiomatoză

d) splenomegalii masive

e) sindromul de coagulare intravasculară diseminată

f) sindromul hemolitic uremic

g) purpura trombocitopenică trombohemolitică

IV. Anemii hemolitice prin acțiunea agenților chimici

a) prin acțiunea plumbului și altor metale grele

b) intoxicare cu acizi

c) prin acțiunea substanțelor hemolitice organice

d) prin abuz de alcool cu afecțiunea ficatului (sindromul Zieve)

V. Anemii hemolitice prin acțiunea agenților infecțioși (malaria, toxoplasma)

În fiecare caz e necesar de a concretiza forma de anemie ce nu prezintă dificultăți deosebite, deoarece în fiecare anemie tabloul clinuc și datele de laborator sunt semne caracteristice numai pentru ea.

Toate anemiile se manifestă, în primul rând, prin sindromul anemic, care de regulă îl face pe pacient să se adreseze la medic. Sindromul anemic, indiferent de forma nozologică de anemie, se caracterizează prin slăbiciune generală, oboseală, amețeală, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic moderat, cefalee, paliditatea tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex. Gradul de pronunțare al acestor simptome corelează în mare măsură cu gradul de anemizare. Majoritatea autorilor deosebesc trei grade de anemizare (tabelul 2).

Tabelul 2

Gradul de anemizare

Gradul de anemizare	*Conținutul hemoglobinei (g/l)*
Gradul I	91 - 110
Gradul II	71 - 90
Gradul III	51 - 70

Sunt, însă, publicații, în care este evidențiată și anemia de gradul IV, când conținutul hemoglobinei este mai mic de 50 g/l.

De menționat, că starea generală a pacientului nu depinde numai de gradul de anemizare. În anemiile apărute acut după o hemoragie abundentă sau după o criză hemolitică starea generală a pacienților poate fi gravă. În cazurile de dezvoltare insidioasă (lentă) a anemiei mult timp bolnavul este somatic compensat și nici nu-și dă seama că suferă de anemie, care deseori se depistează ocazional la examinarea hemogramei. Este stabilit că în anemiile cu evoluție cronică are loc o adaptare a organismului pacientului la hipoxie. La aceste persoane se majorează cantitatea de 2,3-difosfoglicerat în eritrocite, ce contribuie la

micşorarea afinităţii hemoglobinei pentru oxigen, şi ca urmare creşte eliminarea oxigenului din eritrocite la nivelul ţesuturilor. În afară de aceasta, la bolnavii de anemie hematocritul este mai mic şi uşurează circulaţia eritrocitelor la nivelul capilarului, unde are loc schimbul de gaze.

Acceleraţia circulaţiei sanguine (tahicardia) de asemenea compensează asigurarea ţesuturilor cu oxigen. Prin aceste mecanisme de compensare organismul, având un număr mai mic de eritrocite, îşi îndestulează cerinţele în oxigen.

Manifestările clinice ale anemiei sunt influenţate de asemenea de vârsta bolnavului şi de starea funcţională a sistemului cardiovascular. La pacienţii în vârstă se dezvoltă mai rapid simptome cardiace şi de hipoxie cerebrală din cauza afectării aterosclerotice a sistemului vascular.

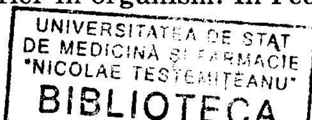
Analiza generală a sângelui reprezintă prima investigaţie obligatorie la suspectarea anemiei. După confirmarea diagnosticului se identifică forma nozologică a anemiei.

Anemii prin dereglări de formare a eritrocitelor

Anemiile fierodeficitare

Anemia fierodeficitară este cea mai frecventă anemie, fiind una din cele mai răspândite patologii umane. În structura generală a anemiilor ea constituie aproximativ 80-85%. Conform datelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, publicate în anul 1993, pe glob deficitul de fier a fost înregistrat la 1 miliard 500 milioane de persoane, din care 1 miliard 200 milioane erau deja anemizate. Deficitul de fier se depistează aproximativ la fiecare al patrulea locuitor al planetei.

Anemia fierodeficitară se dezvoltă în toate grupele de vârstă, dar cel mai des se întâlneşte la copii în vârsta de la 6 luni până la 3 ani şi la femeile de vârsta reproductivă. Anemia feriprivă se înregistrează la 8-15% din femeile de vârstă reproductivă, iar deficitul de fier în organism se constată la fiecare a treia femeie. În SUA, unde cantitatea de fier în dietă este suficientă, unde se efectuează fortificarea cu fier a produselor alimentare şi pe larg se folosesc suplimente de fier, anemia fierodeficitară de asemenea prezintă o problemă. De exemplu, peste 20% din femeile de vârstă reproductivă au deficit de fier în organism. În Federaţia



Rusă, conform datelor publucate în anul 1998 (29), deficitul de fier a fost diagnosticat la 30% din copiii de vârstă până la 2 ani, la 60% din gravide și la 30% din femeile de vârstă reproductivă.

Anemia fierodeficitară este frecventă în toate țările lumii cu o creștere semnificativă a morbidității în țările slab dezvoltate social-economic.

Așadar, de anemie fierodeficitară suferă o mare parte a populației. De aceea diagnosticul, profilaxia și tratamentul acestei anemii prezintă o problemă actuală a medicinii. Medicii de diverse specialități din toate maladiile sistemului hemopoietic, cel mai frecvent, se întâlnesc cu anemiile fierodeficitare.

Etiologie. Cauzele dezvoltării deficitului de fier în organism sunt bine studiate. Cunoașterea lor are o mare importanță practică, deoarece acestea se află la baza planului de investigare a pacientului în scopul depistării cauzei în fiecare caz concret. Lichidarea factorului etiologic, de rând cu tratamentul specific, contribuie la vindecarea completă. Totodată prezența unui factor, care provoacă deficit de fier, servește și ca un argument de diagnostic al anemiei fierodeficitare.

Pentru a însuși mai ușor etiologia anemiilor fierodeficitare e necesar de a aminti datele cele mai principale despre metabolismul fierului în organism.

Organismul matur conține 4-5g de fier. Cea mai mare parte a fierului (aproximativ 75%) se află în hemoglobina eritrocitelor, 15-16% - în formă de feritină și hemosiderină - creează depozitul de fier în organism, 3-4% se găsesc în mioglobină, restul fierului este inclus în componența enzimelor, care participă în procesele oxidative și respiratorii ale celulei. Fiecare celulă în afară de fierul din enzime conține granule de fier sub formă de feritină în calitate de rezerve proprii de fier. După distrugerea fiziologică a eritrocitelor fierul care se eliberează din ele rămâne în organism și se reutilează.

S-a stabilit că zilnic, prin descuamarea epiteliului pielei și tractului digestiv, pe cale urinară și prin sudoare se pierde până la 1-1,5 mg de fier. Acestea sunt pierderile fiziologice ale fierului. În același timp, din produsele alimentare zilnic se absorb cel mult 2 mg de fier, deși produsele alimentare consumate într-o zi conțin până la 16-18 mg de fier, însă el este trivalent, dar se absoarbe fierul bivalent. Din cantitatea de fier menționată în stomac circa 7 mg devin bivalente și pot să se absoarbă. Dar nu toate cele 7 mg de fier contactează cu receptorii celulelor epiteliale ale intestinului subțire și de aceea chiar și în cazurile

de deficit al acestui microelement se absorb cel mult 2 mg de fier. Astfel, în situații normale există un echilibru între cantitatea de fier absorbită și cea pierdută, ce asigură un conținut constant de fier în organism.

Prin urmare, în condițiile de conținut normal al fierului în raționul alimentar, de absorbție adecvată a acestuia în intestin și în lipsa cerințelor sporite în fier, și a pierderii sporite de fier nu trebuie să se dezvolte acest deficit în organism. Dereglarea uneia din aceste condiții are ca urmare reducerea conținutului de fier în organism.

Așadar, deficitul de fier se poate dezvolta în următoarele situații:

– conținutul insuficient de fier în produsele alimentare consumate;

– cerințe crescute ale organismului în fier, care depășesc posibilitățile fiziologice de absorbție a fierului în tractul digestiv;

– pierderile sporite ale fierului;

– dereglarea absorbției fierului.

Deseori se asociază cerințele crescute în fier și conținutul lui redus în produsele alimentare, conținutul insuficient de fier în produsele alimentare și pierderea majorată a fierului, dereglarea absorbției și pierderea sporită a fierului.

La examinarea unui pacient cu anemie fierodeficitară trebuie să se țină cont de toate situațiile mai sus enumerate pentru a concretiza, care factori au contribuit la dezvoltarea deficitului de fier (tabelul 3).

Insuficiența alimentară a fierului predomină la copiii de vârsta până la un an și foarte rar are loc la adulți. Persoanele în vârstă primesc puțin fier în cazurile când timp îndelungat consumă preponderent lactate sau respectă dieta vegetariană. Atât lactatele, cât și produsele vegetale sunt sărace în fier. Cel mai mult fier conține carnea, din care acest microelement se absoarbe mai bine. În situațiile de criză social-economică cu un nuvel scăzut de viață al populației factorul alimentar în mare măsură contribuie la dezvoltarea deficitului de fier, iar numărul de pacienți anemizați crește considerabil.

Copilul nou-născut are rezerve de fier acumulate în perioada intrauterină în cantitate de 300-500 mg. În primul an de viață masa corpului copilului se mărește repede și rezervele de fier avute la momentul nașterii peste 4-6 luni se epuizează, fiind folosite pentru formarea nu numai a celulelor hemopoietice, dar și pentru celelalte țesuturi ale organismului. În același timp

copilul este alimentat preponderent cu lapte, care conține puțin fier, și astfel el nu poate să-și compenseze cerințele în acest microelement. De menționat, că asimilarea fierului din laptele de vacă este redusă. Fierul din laptele matern, legat de o lactoglobulină specifică omului, se absoarbe într-un procent mai mare. Fierul din laptele de vacă, conjugat de o lactoglobulină heterospecifică, se absoarbe parțial. Din această cauză copiii cu alimentare artificială se anemizează mai frecvent.

Există și alți factori de risc în dezvoltarea deficitului de fier la nou-născuți. Printre ei pot fi numiți copiii născuți cu masa mare a corpului, la care ritmul de creștere cu mult depășește standardele cunoscute în legătură cu creșterea sporită a necesității în fier. Anemia se dezvoltă mai frecvent la copiii născuți de la mamele cu deficit de fier, la gemeni. Sunt cazuri de pierdere de sânge de la copil spre mamă (naștere prin operație cezariană, placenta previa și decolarea ei, unele anomalii ale vaselor placentare). Volumul de sânge la un nou-născut constituie aproximativ 250 ml și orice pierdere cât de mică de sânge poate avea ca urmare micșorarea conținutului hemoglobinei.

O atenție deosebită în privința riscului de anemizare necesită copiii născuți prematuri, la care anemia fierodeficitară se dezvoltă în 100% din cazuri, deoarece rezervele de fier la momentul nașterii la ei constituie circa 200 mg. Cele 300 mg de fier la copiii născuți în termen se acumulează în ultimele 2-3 luni ale gravidității. Este clar de ce organismul copiilor născuți prematuri la momentul nașterii conține mai puțin fier. Anemia la acești copii se depistează deja la a doua lună de viață.

Tabelul 3

Cauzele deficitului de fier

I Conținutul insuficient de fier în produsele alimentare consumate
– alimentarea incorectă a copiilor de vârsta până la un an
– dieta vegetariană la adulți și dieta preponderentă cu lactate
– alimentarea necalitativă a populației în țările cu nivel scăzut de viață
II Cerințe sporite în fier
– perioada de adolescență
– sarcina și lactația
III Pierderi crescute de fier
1. Sângerări gastrointestinale
– varice esofagiene

— hernie hiatală
— ulcer gastic și duodenal
— gastrită erozivă, medicamentoasă (aspirina, remediile antiinflamatoare nesteroidiene)
— tumori ale intestinului subțire (leiomiom, polipi adenomatoși)
— diverticuloza intestinului subțire și a intestinului gros-diverticulul Meckel
— maladia Crohn
— colită ulceroasă
— tumori maligne (cancerul esofagului, stomacului, colonului)
— verminoză intestinală (tenia, ankilostoma duodenală)
— hemoroizi
— teleangiectazie ereditară (maladia Rendu-Osler) și alte vasopatii
— endometrioza intestinală

2. Pierderi menstruale abundente și sângerările genitale (fibromiom uterin, cancer al uterului etc.)
3. Donare de sânge
4. Hemoglobinurie
5. Tulburări de hemostază

IV Dereglarea absorbției fierului

— rezecția vastă a intestinului subțire în partea proximală
— sindromul de malabsorbție
— enterită cronică
— hipo-atransferinemia

Așadar, anemia fierodeficitară la copiii de vârstă până la un an are origine alimentară (nutrițională), însă la dezvoltarea ei contribuie și majorarea rapidă a masei corpului, ce cauzează și cerințe sporite în fier (vezi "Anemia fierodeficitară la copii").

Condiții de dezvoltare a anemiei fierodeficitare se creează și la adolescenți, ca urmare a creșterii accelerate în această perioadă a vieții, ce necesită și cantități mai mari de fier. Se anemizează îndeosebi fetele. La ele, la această vârstă apar și pierderi de sânge în timpul menstruației. O parte din fete se alimentează incorect și insuficient, din cauza dorinței de a-și păstra figura. Astfel, în perioada de adolescență la dezvoltarea deficitului de fier se asociază creșterea rapidă a masei corpului, pierderile fiziologice de sânge (în unele cazuri abundente) și deseori factorul alimentar. Pe timpuri, când anemia fierodeficitară nu era bine studiată, anemia la adolescenți a fost numită "chloroză precoce" și se considera de origine neclară. În prezent

așa diagnostic nu există, deoarece s-a stabilit că așa-numita "chloroză precoce" nu este altceva decât anemie fierodeficitară de etiologie cunoscută, iar simptomocomplexul de chloroză se depistează în toate cazurile de deficit de fier.

Cerințe sporite în fier apar și în timpul graviditătii și lactației. Anemia fierodeficitară se înregistrează la 45-50% din gravide, iar deficitul de fier la 70% din gravide. În perioada graviditătii femeia consumă 800-1200 mg de fier. Sarcinile repetate, îndeosebi cele cu interval mai mic de 3 ani dintre ele, istovesc rezervele de fier în organism. Femeile de vârsta reproductivă au puține rezerve de fier. Din cauza cerințelor sporite în fier în timpul graviditătii majoritatea gravidelor fără fier suplimentar vor avea un deficit al acestui microelement (vezi "Anemiile fierodeficitare la gravide").

Cea mai frecventă cauză a anemiilor fierodeficitare sunt hemoragiile cronice cu pierderea eritrocitelor bogate în fier. Hemoragiile cronice servesc ca pricină de dezvoltare a anemiilor fierodeficitare în circa 75-80% din cazuri. S-a stabilit că 2 ml de sânge conțin 1 mg de fier.

De menționat, că în majoritatea cazurilor hemoragiile cronice sunt neînsemnate, dar îndelungate și permanente. În aceste situații cantitatea de fier pierdută depășește cantitatea de fier care poate fi primită de organism din produsele alimentare. Amintim că chiar și în condiții de deficit de fier maximal din produsele alimentare se pot absorbi numai 2 mg de fier.

Factorul de pierdere a sângelui deosebit de frecvent se întâlnește la femei și este determinat de pierderea de sânge în timpul menstruației. S-a stabilit că 10-20% din femeile, care se consideră practic sănătoase, în timpul menstruației pierd mai mult de 40 ml de sânge. Femeile care acuză menstruații abundente pierd aproximativ 100-500 ml de sânge (50-250 mg de fier). În cazurile de menstruații abundente necesitatea în fier crește până la 2,5-3 mg/zi, însă așa cantitate de fier nu poate fi absorbită nici din produsele alimentare bogate în fier. După cum a fost menționat, zilnic se absorb maximal 2 mg de fier, iar 0,5-1 mg nu poate fi compensat. Lunar se formează un deficit de 15-20 mg de fier. În timp de un an acest deficit crește până la 180-240 mg iar în timp de 10 ani el atinge cifrele de 1,8-2,4 g. La femeile de vârstă reproductivă hemoragiile menstruale ocupă primul loc printre sursele de hemoragii ce cauzează anemia fierodeficitară. Din păcate, această cauză a deficitului de fier la femei nu este apreciată corect de medici, în primul rând de ginecologi. Ca

regulă, ea este neglijată din considerente că menstruația este un proces fiziologic. Deseori, ginecologii controlează conținutul hemoglobinei până la și după menstruație și depistând aceleași cifre ale hemoglobinei trag concluzie că pierderile menstruale nu pot fi cauza deficitului de fier. Totodată ei nu țin cont că este vorba nu de o pierdere mare de sânge în timpul menstruației, ci de o pierdere a unei anumite cantități de fier, care depășește posibilitățile organismului în recuperarea ei în perioada intermenstruală. În așa mod, treptat se epuizează rezervele de fier în organism. Chiar dacă femeia nu și-a recuperat 10 mg de fier după o menstruație, cantitatea de fier nerestabilită timp de 1 an crește până la 120-130 mg și până la 2,4-2,6 g în 20 de ani. De aceea mai frecvent anemia posthemoragică se dezvoltă la femeile în vârstă de 30-40 de ani, deoarece până la această vârstă din tinerețe crește mult deficitul de fier. Însă dacă contribuie și factorul alimentar, atunci multe femei sunt anemizate și până la vârsta de 30 ani.

În caz de menstruații abundente e necesar un examen minuțios pentru a exclude o patologie ginecologică (fibromiom uterin, cancer uterin, endometrioză etc.). Trebuie de reținut și posibilitatea unei dereglări a hemostazei primare și secundare. Așadar, la femei cea mai frecventă cauză a anemiei fierodeficitare sunt menstruațiile abundente. Deficitul de fier în aceste situații crește treptat și numai pe parcursul anilor se dezvoltă anemia fierodeficitară.

Pe al doilea loc se deplasează hemoragiile gastrointestinale, care la bărbați și la femeile în menopauză se află pe primul loc. Ca surse de hemoragii cronice din sistemul digestiv pot fi numite cancerul esofagului, hernia hiatală, varicele gastrice și esofagiene, gastrita hemoragică, gastrita medicamentoasă (corticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene, aspirina), ulcerul gastric și duodenal, cancerul gastric, polipoza, leiomiomul tractului digestiv, maladia Crohn, diverticuloza, diverticulul Meckel, cancerul colonului, colita ulceroasă, hemoroizii, verminoza intestinală (tenia, ankilostoma duodenală, infestarea masivă cu tricocefali), telangiectazia ereditară Rendu-Osler, dereglările hemostazei primare și celei secundare.

De menționat, că sângerările gastrointestinale foarte rar se manifestă prin scaun de tip melenă, care apare când pierderile de sânge în zi constituie nu mai puțin de 100-120 ml. Hemoragiile gastrointestinale în majoritatea cazurilor sunt oculte și nu se observă până la dezvoltarea anemiei. Însă sângerările minimale

zilnice de 5-10 ml timp de o lună vor constitui 200-250 ml de sânge ce corespunde la 100-125 mg de fier. Astfel de pierdere de fier într-un an - un an şi jumătate epuizează rezervele de fier şi conduce la dezvoltarea anemiei fierodeficitare. La femei hemoragiile gastrointestinale pot provoca anemia fierodeficitară mult mai repede decât la bărbaţi, deoarece la ele la vârsta reproductivă sunt şi pierderi menstruale care îşi lasă amprenta şi în perioada de menopauză.

La pacienţii cu gastrită erozivă au fost înregistrate sângerări până la 30 ml/zi. Aproximativ în 30% din cazuri se anemizează bolnavii de hernie hiatală care periodic este însoţită de pierderi a 40-50 ml de sânge în zi. La aceşti bolnavi sângerarea are loc din eroziunile mucoasei stomacului de la gâtul sacului herniar cauzate de traumatisme repetate în urma constricţiei diafragmului la acest nivel.

Ulcerul gastric şi duodenal sângerează nu numai masiv, dar şi ocult, istovind astfel rezervele de fier ale organismului.

Diverticulozele atât ale intestinului subţire, cât şi ale colonului de asemenea provoacă sângerări oculte, îndeosebi în cazurile de diverticulită.

Merită atenţie diverticulul Meckel - anomalie ereditară înregistrată la 2-3% de populaţie. Diverticulul Meckel se poate localiza în orice sector al intestinului subţire. Mai frecvent el este situat la o distanţă de 10-50 cm de la cecum, deşi în unele cazuri această distanţă poate atinge 100-200 cm. Mucoasa în diverticul poate fi obişnuită pentru sectorul respectiv al intestinului subţire. În unele cazuri mucoasa în diverticulul Meckel are structura caracteristică pentru mucoasa stomacului cu secreţia pepsinei şi a acidului chlorhidric. Se presupune că în timpul alimentării o dată cu secreţia stomacală se începe o producere semnificativă a sucului gastric în diverticulul Meckel cu posibilitatea de formare a ulcerului peptic, care se poate complica cu hemoragie întâlnită în 31% din toate cazurile de acest diverticul. Mai frecvent aşa hemoragii se întâlnesc la copii în primul an de viaţă şi în perioada de adolescenţă. Aceste hemoragii pot fi intensive, prezentând pericol pentru viaţă, dar pot fi şi oculte, având drept consecinţă dezvoltarea anemiei fierodeficitare. De menţionat, că sunt dificultăţi în diagnosticarea diverticulului Meckel, la examenul radiologic el nu întotdeauna poate fi depistat.

Verminozele intestinale afectează 20% din populaţia globului. Sunt publicaţii conform cărora un vierme consumă 0,05 ml sânge pe zi. Existenţa a 100 de viermi cu o pierdere de sânge de 5 ml pe zi conduce la dezvoltarea anemiei.

În colita ulceroasă majoritatea bolnavilor se anemizează, pierderile zilnice de sânge oscilând între 6 și 25 ml.

Hemoragii masive cât și oculte se înregistrează la persoanele care suferă de boala Rendu-Osler.

Hemoroizii prezintă prin sângerări repetate o cauză frecventă de dezvoltare a deficitului de fier.

Tumorile benigne și maligne (tabelul 3) ale tractului digestiv sângerează ocult ca urmare a ulcerațiilor frecvente ale tumorii. Anemia fierodeficitară deseori este primul semn clinic al tumorii.

Medicii trebuie să conștiintetizeze, că la bărbați și femei în menopauză cei mai frecventă cauză a anemiei fierodeficitare sunt hemoragiile din tractul gastrointestinal și că bolnavii cu tumori ale sistemului digestiv constituie o parte considerabilă a bolnavilor anemizați. În fiecare caz de anemie fierodeficitară este necesară o examinare minuțioasă radiologică și endoscopică a tuturor compartimentelor aparatului digestiv.

Sângerările tractului urinar se întâlnesc rar drept cauză a deficitului de fier. Ele apar în litiaza renală, în neoplasme renale, în afecțiuni inflamatorii ale vezicii urinare. De asemenea, rar provoacă anemie fierodeficitară sângerările aparatului respirator. Hemoptizia recurentă, ca și anomaliile congenitale ale tractului respirator, mai ales cele vasculare, endobronșice, infecțiile bronșice, cancerul pulmonar pot să inducă prin hemoptizi un deficit de fier. La aceste maladii se poate adăuga hemosideroza pulmonară esențială și sindromul Goodpasture. În cazul uneia din aceste maladii are loc o hemoragie intrapulmonară cu sechestrarea fierului de către macrofagii pulmonari. Deși fierul rămâne în organism, acest fier sechestrat este pierdut din utilizare și ca rezultat se poate dezvolta anemie fierodeficitară.

Hemoragiile nazale repetate tot pot avea ca urmare un deficit de fier.

Deficitul de fier se dezvoltă și la donatori. La o donare de sânge în volum de 500 ml donatorul pierde 250 mg fier. De aceea donarea repetată de sânge poate conduce la deficit de fier în particular la femei. Conform datelor lui Ю.Г.Митерев cu coaut. (1980) la majoritatea donatorilor cu stagiu mai mult de un an se depistează deficit latent de fier care se aprofundează pe măsura majorării stagiului de donator. Autorii consideră rațională determinarea periodică a conținutului de fier la donatori pentru depistarea la timp a deficitului de fier în scopul profilaxiei și tratamentului anemiei fierodeficitare.

În literatură se menționează, că deficitul de fier se înregi-

strează și la alergătorii de cursă lungă ca rezultat al apariției la aceste persoane a sângerărilor gastrointestinale.

Deficitul de fier se dezvoltă și în patologiile însoțite de hemoliză intravasculară (Hemoglobinuria paroxistică nocturnă, hemoliza mecanică la bolnavii cu plastia valvelor cardiace, cu splenomegalii masive, cu hemangiomatoză) din cauza eliberării ionilor de fier din eritrocitele distruse direct în circulația sanguină și eliminarea excesivă a fierului din organism cu urina (hemoglobinurie, hemosiderinurie).

Anemia fierodeficitară idiopatică în realitate nu există. În aceste cazuri, de obicei, un timp oarecare nu se depistează sursa de hemoragie din cauza examinării incomplete a pacientului ori a posibilităților limitate ale metodelor de investigație paraclinică. Acești bolnavi trebuie supravegheați și examinați repetat.

Una din cauzele mai rare ale deficitului de fier constă în dereglarea absorbției fierului în tractul gastrointestinal. Pentru a înțelege caracterul dereglărilor de absorgție a fierului este necesar de amintit cum se absoarbe el în normă.

În stomac, sub acțiunea enzimelor proteolitice are loc eliberarea ionilor de fier din produsele alimentare și transformarea fierului trivalent în bivalent efectuată de acidul ascorbic, dar nu de acidul chlorhidric. S-a dovedit că ultimul nu participă în absorbția fierului.

Timp îndelungat o importanță deosebită în dezvoltarea anemiei fierodeficitare a fost acordată dereglării secreției gastrice. Se considera că gastrita atrofică cu achilie este cea mai frecventă cauză a anemiei fierodeficitare. În prezent este stabilit că dereglarea secreției gastrice nu conduce la anemie fierodeficitară. Acidul chlorhidric neînsemnat intensifică absorbția fierului bivalent și practic nu influențează absorbția fierului din componența hemului. Conform datelor lui В.Н.Петров și М.М.Щерба (1975), absorbția fierului la bolnavii cu gastrită atrofică și achilie constituie 7,1±1,5%, norma fiind 8,3±1,1%. De aceea în prezent diagnosticul de anemie achlorhidrică nu există. Absorbția fierului devenit bivalent are loc în duoden și în partea proximală a intestinului subțire. Celulele epiteliale în acest sector al intestinului au receptori de fixare a ionilor de fier, iar celulele conțin o substanță analogică transferinei, care transportă fierul până la membrana bazală, unde este preluat de transferina (siderofilina)din capilare - o substanță ce face parte din globulinele β_1. După eliberare transferina din celulele intestinale acceptă o porțiune nouă de fier și o transportă spre

membrana bazală. În caz că organismul nu are necesitate în fier transferina din sânge nu acceptă din celulele epiteliale fierul şi ultimul nu este acceptat nici de celula epitelială din intestin. Fierul care nu a fost transportat la polul vascular şi predat transferinei este captat de apoferitina celulei intestinale şi transformat în feritină, care se elimină în lumenul intestinal o dată cu descuamarea fiziologică a mucoasei.

Aşadar, la nivelul celulelor intestinale are loc o reglare foarte fină a absorbţiei fierului. Din această cauză nu poate fi o suprasaturare a organismului cu fier, ultimul fiind administrat în doze terapeutice.

Transferina conjugată cu fier se numeşte fier seric. În normă numai a treia parte din transferină se leagă cu fierul, celelalte două treimi constituie "capacitatea latentă a transferinei de fixare a fierului". Fierul seric împreună cu "capacitatea latentă a transferinei de fixare a fierului" formează "capacitatea totală a transferinei de fixare a fierului".

După absorbţie fierul este transportat de transferină la celulele organismului, în primul rând la eritrocariocitele măduvei oaselor, care pe membrana lor conţin receptori de fixare a transferinei saturate cu fier. Prin mecanismul de pinocitoză transferina pătrunde în eritrocariocite, unde fierul este cedat către mitocondrii, iar transferina părăseşte eritrocariocitele şi din nou se foloseşte pentru transportarea noilor porţiuni de fier. În mitocondriile eritrocariocitelor fierul se uneşte cu IX protoporfirina şi formează hemul cu participarea enzimei hemsintetaza. Ulterior, hemul se conjugă cu globina şi formează hemoglobina. Este stabilit că până la 90% din fierul ce pătrunde în eritrocariocite este folosit pentru sinteza hemului. Restul fierului nefolosit este transferat citoplasmei, unde este preluat de către apoferitină şi formează granule de feritină caracteristice sideroblastului (aşa se numesc eritrocariocitele cu granule de feritină) normal. Fierul din feritină nu mai este însă disponibil pentru eritropoieză, iar celula poate arunca aceste granule de feritină în plasmă.

Astfel, sinteza hemului este un proces cu multe etape, care are loc în mitocondriile eritrocariocitelor. Prin urmare, hemul nu se poate sintetiza în celulele fără mitocondrii aşa cum sunt eritrocitele. Eritrocitele mature (după stadiul de reticulocit) n-au nici receptori de fixare a ionilor de fier aduşi de transferină.

Pentru hemopoieza normală zilnic sunt necesare 20-25 mg de fier. Aproape tot fierul pentru formarea eritrocitelor este folosit

din fierul eliberat din eritrocitele care se distrug fiziologic (reciclare). Numai 5% din fierul necesar pentru eritropoieză (1 mg/zi) este absorbit din tractul digestiv pentru a balanța fierul pierdut fiziologic.

Fierul fixat de transferină se folosește nu numai pentru eritropoieză. O parte din el creează în organism "fierul de depozit" în formă de feritină și hemosiderină. Feritina se află în toate celulele și în lichidul interstițial al țesuturilor organismului. Feritina circulând în plasmă în cantități destul de mici corelează strict cu depozitul de fier în organism, fiind un indicator deosebit de important în diagnosticul anemiilor fierodeficitare. Fierul din feritină se poate ușor mobiliza, în timp ce eliberarea fierului din hemosiderină decurge mai încet.

Metabolismul fierului, începând cu absorbția și terminând cu sinteza hemoglobinei, poate fi dereglat la orice etapă cu dezvoltarea anemiei fierodeficitare.

Dereglarea absorbției fierului are loc în cazurile de enterită cronică, sindrom de malabsorbție, rezecție vastă a intestinului subțire în partea proximală, rezecția stomacului după metoda Billroth II. În cazurile de rezecție și gastrectomie (mai rar) în dezvoltarea anemiei fierodeficitare au atribuție mai mulți factori. Absența rezervuarului (stomacului) cu diminuarea transformării fierului trivalent în bivalent și reducerea timpului de absorbție a fierului din cauza tranzitului accelerat al maselor alimentare prin sectorul proximal al intestinului subțire contribuie la micșorarea absorbției fierului. Hemoragiile recidivante din anastomoză conduc la pierderea fierului și în așa mod aprofundează deficitul de fier. De reținut, că rezecția stomacului în unele cazuri este efectuată din cauza hemoragiilor repetate care micșorează rezervele de fier și până la intervenția chirurgicală. De menționat că deregleaza absorbția fierului nu numai rezecția parțială sau totală a stomacului, dar și gastroenterostomia (for bypass of the duodenum) cu excluderea pasajului prin duoden. Deși absorbția fierului din produsele alimentare în aceste condiții este redusă, fierul din preparatele terapeutice de obicei se absoarbe suficient asigurând astfel posibilitatea tratamentului cu preparate de fier pe cale orală.

Rareori absorbția fierului se deregleaza în urma deficitului de enzime din peretele intestinului, care asigură pătrunderea fierului în celulele epiteliale intestinale. Sunt cazuri de anemie fierodeficitară ca urmare a hipotransferinemiei (anemia fierodeficitară proteinoprivă).

Există situații de deficit ereditar sau dobândit al hemsintetazei ce are importanță în sinteza hemului. În aceste cazuri fierul nu se folosește și se dezvoltă anemia sideroacrestică, care va fi expusă ulterior.

Datele reflectate despre cauzele deficitului de fier sunt luate în considerare la examinarea bolnavilor, la efectuarea tratamentului și măsurilor de profilaxie a anemiei fierodeficitare în fiecare caz concret.

Patogenie. Fierul participă la sinteza hemoglobinei. În condițiile de deficit de fier suferă formarea hemoglobinei cu dezvoltarea anemiei, care clinic se manifetă prin sindromul anemic – simptome cauzate de hipoxie și mecanisme de compensare (tahicardie etc.). De menționat, că nici o celulă în organism nu funcționează normal fără fier, prezent în enzimele celulelor – citocromul C, citocromoxidaza, catalazele etc. Deficitul de fier reduce activitatea acestor enzime, ce are ca urmare dereglarea metabolismului celulelor și dezvoltarea unui șir de schimbări trofice în țesuturi. În primul rând suferă celulele cu activitate mitotică înaltă, printre care figurează și celulele mucoasei tractului gastrointestinal cu dezvoltarea proceselor de distrofie și atrofie a mucoasei începând cu mucoasa cavității bucale și terminând cu mucoasa colonului. Dacă nu va fi efectuat tratamentul la timp, atunci atrofia mucoasei devine ireversibilă conducând la diminuarea digestiei și absorbției substanțelor alimentare în intestin – situație similară cu sindromul de malabsorbție.

Este stabilit că la gravidele cu anemie fierodeficitară mai frecvent se întâlnesc diverse complicații – insuficiența contractilă a uterului, hemoragie hipotonică, făt mort etc.

Copiii care suferă de anemie fierodeficitară de 2-3 ori mai frecvent se îmbolnăvesc de infecții respiratorii acute și dereglări din partea tractului digestiv. Acești copii întârzie în dezvoltarea fizică și psihomotorie.

Dereglările enumerate la pacienții cu alte anemii nu se întâlnesc, deoarece ele sunt cauzate nu de hipoxie, dar de deficitul de fier în țesuturi.

Alte modificări trofice determinate de carența de fier în organism vor fi expuse în tabloul clinic al anemiei fierodeficitare. Ele toate formează o simptomatologie specifică pentru deficitul de fier în țesuturi (sideropenie).

Din cele expuse ne convingem că este vorba nu numai de anemie, dar și de modificări în țesuturi mult mai profunde cauzate de deficitul de fier. Mai corect ar fi să numim patologia în cauză "boală fierodeficitară".

Aşadar, în tabloul clinic al anemiei fierodeficitare vom deosebi două sindroame principale - anemic şi sideropenic. Sindromul sideropenic este caracteristic pentru anemia fierodeficitară şi permite de a efectua clinic diagnosticul diferenţial al acestei anemii de alte anemii.

Frecvenţa înaltă a anemiei fierodeficitare, invalidizarea copiilor şi femeilor de vârstă reproductivă au servit ca bază pentru Organizaţia Mondială a Sănătăţii de a aborda problema de lichidare a deficitului de fier şi vindecare a "hemoglobinică" a populaţiei.

Tabloul clinic. Manifestările clinice ale anemiei fierodeficitare se includ în două sindroame - anemic şi sideropenic. Deseori, de rând cu aceste sindroame, se depistează şi simptome ale procesului patologic ce a cauzat deficitul de fier.

Sindromul anemic se caracterizează prin slăbiciune, oboseală, ameţeli, acufene, palpitaţii, dispnee la efort fizic, paliditatea tegumentelor, tahicardie, suflu sistolic la apex. Gradul de pronunţare a acestor simptome depinde de nivelul de anemizare.

E necesar de menţionat, că sindromul anemic nu este caracteristic numai pentru anemia fierodeficitară. El se întâlneşte la toate anemiile şi are aceleaşi semne clinice descrise mai sus.

Specific numai pentru anemia fierodeficitară este sindromul de sideropenie, care include un şir de simptome determinate de modificările patologice în ţesuturile organismului cauzate nu de hipoxie, dar de deficitul de fier (vezi patogenia).

Pielea devine uscată. Deseori apar fisuri calcaneie. Unghiile sunt fragile, se rup uşor şi se stratifică, au striuri longitudinale. Caracteristică este aplatizarea, apoi scobirea lor denumită "koilonichie" (unghii în formă de linguriţă cu concavitatea în sus). Părul se rupe uşor, cade în cantitate mai mare. În legătură cu modificările distrofice ale mucoasei tractului digestiv apare uscăciune în cavitatea bucală cu dereglarea masticaţiei şi formării bolului alimentar. Aceste schimbări se explică prin reducerea funcţiei glandelor salivare, care în condiţii normale elimină în 24 de ore salivă în cantitate de la 0,5 până la 2 litri. În caz de deficit de fier ele nu sunt în stare să producă această cantitate de salivă. Deseori se dezvoltă stomatită angulară. În unele cazuri deglutiţia este dureroasă (disfagie sideropenică), bolul alimentar cu greu este înghiţit şi apare senzaţia de "nod în gât". Sindromul de disfagie sideropenică descris şi ca sindromul Plummer-Vinson se instalează treptat datorită atrofiei mucoasei hipofaringelui la nivelul cartilajului cricoid, în zona joncţiunii dintre faringe şi esofag. Leziunea apare ca o ţesătură (o pânză) a

mucoasei şi poate micşora lumenul faringoesofagului sub forma unei manşete, care în cazurile de deficit pronunţat de fier poate conduce la o adevărată strictură. Unii bolnavi simt deplasarea bolului alimentar prin esofag tot din cauza modificărilor trofice sideropenice pe fundalul cărora pot avea loc şi spasme esofagiene. Apare senzaţie de disconfort în abdomen cu gargui-mente ca rezultat al dereglării digestiei cauzate de procesele de distrofie şi atrofie a mucoasei tractului gastrointestinal.

Pentru anemia fierodeficitară sunt caracteristice gusturi şi mirosuri perverse, numite "pica chlorotica". Bolnavii au dorinţă de a mânca cretă, pământ (geofagie), gheaţă (pagofagie), carne crudă, pastă de dinţi, aluat, lemn ars, sare etc. Preferă miros de benzină, acetonă.

În 10-15% din cazuri se depistează o splenomegalie moderată, care dispare după tratamentul cu preparate de fier. Geneza splenomegaliei nu este clară. Se presupune, că splenomegalia poate apărea ca rezultat al dereglării capacităţii membranei eritrocitelor de a se acomoda la spaţiile înguste ale splinei ce conduce la distrucţia sporită a eritrocitelor în ea. În unele situaţii se raportează coexistenţa unui sindrom febril sau subfebril de etiologie neprecizată.

Este important de ştiut că pacienţii cu anemie fierodeficitară de obicei acuză simptome anemice. Manifestările sindromului sideropenic trebuie depistate de medic prin interogarea minuţioasă şi examinarea pacientului.

Prezenţa acestor simptome specifice numai pentru deficitul de fier în organism ne permite, după cum am menţionat deja, să stabilim diagnosticul preventiv de anemie fierodeficitară.

În majoritatea cazurilor deficitul de fier se instalează lent, din care cauză nu la toate etapele se depistează simptomele descrise mai sus.

În dezvoltarea deficitului de fier deosebim trei stadii (tabelul 4).

Tabelul 4

Stadiile evolutive ale deficitului de fier

Stadiul deficitului de fier	*Nivelul feritinei serice*	*Fierul seric*	*Conţinutul hemoglobinei*
Deficit prelatent	redus	normal	normal
Deficit latent	redus considerabil	redus	normal
Anemie cu deficit de fier	foarte redus	redus	scăzut (anemie)

Stadiul I, sau deficitul prelatent de fier, se caracterizează prin deficit de fier în țesuturi cu reducerea nivelului de feritină și hemosiderină în măduva oaselor, ficat, splină, mușchii scheletului, ce se confirmă prin determinarea nivelului de feritină în plasmă. O mare importanță clinică, reflectată anterior, are faptul că, cantitatea feritinei în plasmă determinată imunologic este proporțională cu rezervele fierului în organism. Există o corelație strictă între concentrația feritinei în plasmă și depozitele fierului în organism.

Stadiul II, sau deficitul latent de fier, se caracterizează prin reducerea considerabilă a feritinei cu epuizarea depozitelor de fier. Se micșorează și concentrația fierului seric. Conținutul hemoglobinei se menține încă în limite normale.

Stadiul III, sau anemia cu deficit de fier, este etapa cea mai avansată a deficitului de fier, când fierul nu ajunge deja și pentru eritropoieză și apare anemia manifestă.

Stadiul anemic, de asemenea, are o evoluție insidioasă. Simptomele incluse în sindromul anemic timp îndelungat nu sunt exprimate din cauza mecanismelor compensatorii (vezi pagina 16). Paloarea tegumentelor progresează foarte lent și de obicei tardiv este observată de însuși pacientul și de persoanele care îl înconjoară. Din aceste motive la momentul adresării bolnavului la medic anemia este destul de pronunțată. Deseori conținutul hemoglobinei de 30-40 g/l surprinzător este bine tolerat de bolnav.

Este important de a depista deficitul de fier până la anemizarea pacientului. Testele moderne de diagnostic permit de a depista reducerea rezervelor de fier în țesuturi la etapele precoce pentu a întreprinde măsurile terapeutice necesare la timp și a preveni instalarea anemiei fierodeficitare.

Investigații de laborator. Diagnosticul definitiv de anemie fierodeficitară se confirmă prin metode de laborator.

În analiza generală a sângelui se observă micșorarea conținutului de hemoglobină și a numărului de eritrocite. Indicele de culoare poate fi subnormal. De menționat, că în determinarea conținutului hemoglobinei și a numărului de eritrocite uneori se comit erori și atunci indicele de culoare va fi normal, ceea ce nu contrazice diagnosticului de anemie fierodeficitară. Valorile indicelui de culoare nu prezintă un test veridic de diagnostic. O importanță deosebită are studierea morfologică a eritrocitelor pe frotiul sanguin. În perioada desfășurată a maladiei se depistează microcitoză și hipocromia eritrocitelor. Unele din ele sunt foarte puțin hemoglobinizate și

amintesc un inel, fiind numite anulocite. Hipocromia eritrocitelor poate lipsi în stadiul de deficit latent de fier și în cazurile de anemizare moderată.

La pacienții cu deficit sever de fier se depistează anizocitoză și poikilocitoză (membrana poate fi deformată). În legătură cu dereglarea capacității membranei eritrocitelor de a se acomoda la spațiile înguste ale splinei aceste eritrocite se distrug mai accelerat și se alipește componentul de hemoliză. Numărul de reticulocite este normal sau cu minore devieri în sensul scăderii sau creșterii lor. Numărul de leucocite și formula leucocitară sunt în limitele normale. Circa în 30% din cazuri numărul de trombocite se mărește și poate depăși 1 mln. Se presupune că trombocitoza este condiționată de sângerări mici dar active. Numărul de trombocite după tratamentul cu preparate de fier se normalizează.

Măduva osoasă se caracterizează prin hiperplazie moderată, predominant eritroblastică, cu apariția eritrocariocitelor feriprive (mici, cu contur neregulat, zdrențuit), cu aspecte de diseritropoieză (cariorexis, multinuclearitate, fragmentare nucleară).

Conținutul fierului seric este micșorat (norma 12,5-30,4 μmol/l). Se mărește capacitatea totală de fixare a fierului (norma 70,4±4,1 μmol/l) și capacitatea latentă de fixare a acestuia (norma 50,2±4 μmol/l).

Având în vedere frecvența înaltă a anemiei fierodeficitare, considerăm necesar de a include în nomenclatorul indicilor biochimici în mod obligatoriu determinarea conținutului fierului seric la toți pacienții, ce ar permite de a diagnostica deficitul de fier în stadiul latent al deficitului acestui microelement. Conținutul micșorat al fierului seric ar atenționa medicul să efectueze investigații suplimentare pentru a depista cauza deficitului de fier și să întreprindă la timp măsuri terapeutice în scopul vindecării pacientului.

Este deosebit de importantă colectarea corectă a sângelui pentru determinarea fierului seric. În primul rând, trebuie folosite eprubete pregătite în mod special în laboratorul de biochimie. În caz contrar, eprubetele spălate cu apă distilată obișnuită conțin urme de fier, ce majorează conținutul fierului seric. În al doilea rând, bolnavul, la care se va examina fierul seric, nu trebuie cel puțin 5 zile să primească preparate de fier. Dacă se va colecta sânge pe fond de administrare a preparatelor de fier, conținutul fierului seric va fi ridicat. Această eroare este una din cele mai frecvente. Deseori diagnosticul de anemie fierodeficitară este respins din cauza conținutului normal al fierului seric determi-

nat pe fond de tratament cu medicamente ce conțin fier.

Analiza generală a sângelui și determinarea fierului seric confirmă diagnosticul de anemie fierodeficitară, dar nu caracterizează rezervele de fier în organism și nu permite de a diagnostica precoce deficitul prelatent de fier. În acest scop se studiază procentul sideroblaștilor (eritrocariocite cu granule de fier) în măduva oaselor, concentrația feritinei în ser, se efectuează proba cu desferal. În normă sideroblaștii în măduva oaselor constituie 25-40%, siderocitele - până la 10%. În cazurile de depleție a depozitelor de fier în țesuturi acești indici se micșorează.

Proba cu desferal constă în aceea că desferalul selectiv elimină ionii de fier numai din "depozit în formă de feritină și hemosiderină". Urina omului sănătos conține 0,04-0,3 mg de fier. După administrarea a 500 mg de desferal în 24 de ore cu urina în normă se elimină 0,6-1,3 mg de fier, iar în caz de deficit de fier în țesuturi se elimină cu mult mai puțin fier (până la 0,2 mg).

Despre importanța determinării nivelului de feritină în ser deja s-a spus mai sus.

Planul de investigații de laborator ale pacientului cu anemie fierodeficitară include și testarea la hemoragie ocultă din tractul digestiv (proba Greghersen). De menționat că această probă depistează hemoragiile oculte atunci când se pierd zilnic 15-20 ml de sânge. Cea mai exactă metodă de determinare a hemoragiilor minimale din tractul gastrointestinal este metoda cu crom radioactiv (se marchează eritrocitele cu crom radioactiv, apariția în masele fecale a radioactivității confirmă prezența hemoragiei).

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul de anemie fierodeficitară se stabilește pe baza manifestărilor clinice caracteristice pentru sindromul de sideropenie, anemiei hipocrome microcitare, micșorării conținutului fierului seric și a feritinei. Examinarea conținutului feritinei este costisitoare și nu întotdeauna accesibilă. Diagnosticul poate fi stabilit și fără această investigație, însă ea ne-ar permite să depistăm deficitul prelatent de fier.

Există cazuri când datele de laborator nu sunt convingătoare pentru anemia fierodeficitară, dar sunt prezente semne de sideropenie și cauze pentru dezvoltarea deficitului de fier. În aceste situații cel mai sensibil și concludent test pentru confirmarea deficitului de fier este răspunsul hemoglobinei la tratamentul de probă cu preparate de fier. Majorarea conținutului hemoglobinei cu 10-20 g/l în timp de 3-4 săptămâni poate fi acceptată ca criteriu de deficit evident de fier până la tratament, chiar dacă concentrația hemoglobinei la începutul tratamentului

a fost în limite normale. Această metodă este deosebit de avantajoasă pentru copii de la care nu este uşor de colectat sânge din venă, şi pentru situaţiile când lipsesc posibilităţi de examinare a indicilor ce caracterizează conţinutul fierului în organism.

După confirmarea diagnosticului de anemie fierodeficitară bolnavul trebuie examinat pentru determinarea cauzei deficitului de fier. În acest scop se acordă atenţie caracterului alimentării, se iau în considerare situaţiile de cerinţe sporite în fier (perioada de adolescenţă cu creştere accelerată a organismului, numărul de graviditaţi). Tot la interogare se concretizează prezenţa hemoragiilor cronice - nazale, meno- şi metroragii, gastrointestinale, hemoroidale. În caz de hemoragii nazale bolnavul trebuie să fie examinat de specialistul otorinolaringolog, care deseori poate observa semne ale maladiei Rendu-Osler care este cauza frecventă a acestor hemoragii. Pacientele care suferă de meno- şi metroragii necesită consultaţia ginecologului pentru depistarea patologiilor însoţite de hemoragii abundente (miom uterin, endometrioză etc.). În mod obligatoriu se efectuează investigarea radiologică şi endoscopică a tractului gastrointestinal pentru depistarea diferitelor procese patologice (hernie hiatală, cancer al esofagului, vene esofagiene dilatate, gastrită erozivă, boala ulceroasă, cancer al stomacului, rezecţia stomacului după Billroth II, diverticuloză, boala Crohn, colită ulceroasă nespecifică, polipoză şi cancer al colonului, hemoroizi), care pot fi surse de hemoragii cronice oculte. Tot în scopul depistării hemoragiilor oculte gastrointestinale se foloseşte proba Greghersen. Rareori cauza deficitului de fier pot fi hemosideroza pulmonară esenţială şi sindromul Goodpasture, fapt pentru care se efectuează examenul radiologic al plămânilor, analiza sputei.

Diagnostic diferenţial. Anemia fierodeficitară cel mai frecvent trebuie diferenţiată de alte anemii, care la fel se caracterizează prin hipocromia eritrocitelor — maladia Marchiafava-Micheli, talasemia, anemiile sideroacrestice, anemiile din bolile cronice.

La pacienţii cu maladia Marchiafava-Micheli se dezvoltă deficitul de fier cauzat de hemoglobinurie. Eritrocitele sunt hipocrome şi fierul seric este scăzut, iar în perioada crizelor hemolitice creşte temporar. Maladia Marchiafava-Micheli se deosebeşte de anemia fierodeficitară prin semne de hemoliză intravasculară (bilirubinemie indirectă, hemoglobinemie, hemoglobinurie, hemosiderinurie, reticulocitoză), testul Ham şi proba cu zaharoză pozitive.

În cazurile de talasemie eritrocitele sunt hipocrome și la majoritatea din ele pe fundalul hipocromiei în centru se observă un punct hemoglobinizat, din care cauză eritrocitele date au fost numite "eritrocite de tras în țintă". Conținutul fierului seric spre deosebire de anemia fierodeficitară este majorat. Concomitent se depistează și sindromul de hemoliză. În diagnosticul diferențial este importantă și electroforeza hemoglobinei, care confirmă diagnosticul de talasemie și identifică varianta ei.

În anemiile sideroacrestice ereditare ori dobândite ionii de fier nu se utilizează (acresia). Ei se depun în țesuturi și organe (ficat, pancreas etc.) cu dezvoltarea hemosiderozei secundare. Eritrocitele la pacienții cu anemii sideroacrestice sunt hipocrome; deși conținutul fierului seric este majorat în măduva oaselor crește procentul sideroblaștilor ce confirmă acumularea fierului în țesuturi.

Anemiile din bolile cronice determinate de redistribuirea fierului în organism se dezvoltă la pacienții cu procese infecțioase acute sau mai frecvent cronice (sepsis, tuberculoză, osteomielită, abces pulmonar, bronșiectazie, empiem pleural, peritonită, endocardită septică etc.), când are loc activizarea sistemului macrofagal, care prin diverse mecanisme contribuie la depunerea fierului în țesuturi sub formă de feritină și hemosiderină, lipsind astfel eritropoieza de ioni de fier în cantitate suficientă. Prin urmare la acești pacienți nu are loc micșorarea conținutului fierului în organism, ceea ce se confirmă prin majorarea nivelului de feritină în ser. Eritrocitele sunt hipocrome (rar normocrome). Conținutul fierului seric este normal sau scăzut moderat. Depistarea anemiei hipocrome pe fundalul normal al feritinei și fierului seric asociată cu un proces infecțios din cele enumerate mai sus permite de a considera anemia ca urmare a redistribuirii fierului în organism și de a o diferenția de anemia fierodeficitară.

Tratament. Tratamentul anemiei fierodeficitare prevede normalizarea conținutului hemoglobinei și restabilirea rezervelor de fier în organism.

E necesar de înțeles, că nu se poate vindeca un pacient de anemie fierodeficitară cu produse alimentare, deoarece în ele fierul este trivalent și numai o parte din el în stomac se transformă în bivalent care se absoarbe. Deja am menționat că din produsele alimentare zilnic se absoarbe până la 2 mg de fier. Dar aceasta nu înseamnă că pacientul nu trebuie să folosească produse alimentare bogate în fier, mai ales că cel mai mult fier conțin anume ele (carnea). Nu se recomandă de a folosi carne crudă, dat fiind fap-

tul că fierul este termostabil şi nu se altereazǎ în timpul prelucrării termice a produselor alimentare. Din această cauză este absurd de a recomanda ficat crud, care nefiind prelucrat termic poate servi ca sursă de molipsire de salmoneloză, helmintiază. Mai mult decât atât, este dovedit că fierul în ficat există preponderent în formă de hemosiderină, din care se absoarbe mult mai puţin decât din carne. Fructele şi legumele conţin puţin fier. Sucurile sunt de asemenea sărace în fier, dar folosirea lor este raţională în legătură cu prezenţa în ele a acidului ascorbic, care sporeşte absorbţia fierului.

Anemia fierodeficitară se dezvoltă lent cu adaptarea organismului la conţinutul jos al hemoglobinei şi nu necesită tratament de urgenţă cu includerea transfuziilor de masă eritrocitară, care prezintă pericol de transmitere a hepatitei virale, SIDA, luesului, citomegalovirusurilor. Considerăm că este lipsită de sens întrebarea "la care conţinut al hemoglobinei trebuie de parcurs la transfuzie de masă eritrocitară". Răspunsul corect este: noi nu tratăm conţinutul hemoglobinei, dar pacientul. Dacă bolnavul de anemie fierodeficitară nu este în stare de precomă sau comă anemică, atunci nici hemoglobina 30 g/l nu este indicaţie pentru hemotransfuzie, deoarece el se va vindeca cu preparate de fier pe cale orală. În cazurile necesităţii unei intervenţii chirurgicale de urgenţă conţinutul jos al hemoglobinei desigur va fi o indicaţie pentru transfuzia de masă eritrocitară.

Unica metodă eficace de tratament al anemiei fierodeficitare constă în administrarea preparatelor ce conţin fier. Prioritate are fieroterapia pe cale orală cu folosirea preparatelor fierului bivalent, care se absoarbe bine în tractul gastrointestinal. Din ele se poate absorbi fier de 15-20 ori mai mult decât din produsele alimentare. Conţin fier bivalent sulfatul de fier, tardiferonul, ferogradumetul, sorbiferul, hemoferul, gluconatul de fier, fumaratul de fier, totema şi altele. Ele se prescriu câte 1 pastilă de 2 ori pe zi cu 30-40 minute până la masă şi trebuie luate cu o jumătate de pahar de apă. Nu se recomandă cu ceai, lapte sau cafea care inhibă absorbţia fierului. Nu se recomandă, de asemenea, de a administra preparatele de fier pe cale orală împreună cu unele medicamente, care deregleazǎ absorbţia fierului în intestin (tetraciclinele, preparatele de calciu, levomicetina, antacidele). Dacă preparatele de fier folosite înainte de masă provoacă greţuri, vomă, dureri în epigastru, atunci ele pot fi administrate la o oră după masă sau în cel mai rău caz în timpul mesei. În aceste cazuri se absoarbe mai puţin fier, dar nu este nimic ieşit din comun, deoarece tratamentul anemiei fiero-

deficitare nu are caracter de urgență.

Dacă lipsesc medicamentele sus numite se pot folosi ferroplexul (3 pastile de 3 ori pe zi), conferonul (2 pastile de 2 ori pe zi), ferrocalul (2 pastile de 3 ori pe zi).

Nu este rațional de a administra concomitent vitaminele grupei "B", inclusiv și vitamina B_{12}, care n-au punct de aplicare în tratamentul anemiei fierodeficitare.

De asemenea, nu este rațional de a produce și a folosi preparate antianemice ce conțin fier, magneziu, cupru, vitamina B_6, vitamina B_1 etc., precum că ele asigură un tratament antianemic complex. Astfel de tratament este absurd, deoarece este în mod absolut dovedit că ajută numai elementul, al căruia deficit a cauzat anemia respectivă. De exemplu, pentru anemia fierodeficitară este necesar numai fierul și acidul ascorbic, care intensifică absorbția fierului, deși preparatele pure de fier asigură eficacitate înaltă și fără acidul ascorbic. Restul ingredientelor enumerate mai sus sunt de prisos totodată includerea lor în componența preparatului majorează costul. Mai mult decât atât, medicul care administrează astfel de preparate nu poate aprecia forma concretă de anemie și care ingredient a asigurat eficacitate, fiind lipsit de argumente pentru elaborarea tacticii definitive de tratament în scopul vindecării pacientului și profilaxiei recidivelor anemiei.

Nu recomandăm preparate de fier în capsule (Feniuls, Ranferon etc.), deoarece eficacitatea lor este redusă. S-a dovedit că capsula acestor preparate se dizolvă tardiv și ionii de fier se eliberează în compartimentul intestinului subțire, unde absorbția fierului este considerabil diminuată.

Tratamentul se prelungește până la normalizarea conținutului hemoglobinei și încă 3-4 luni după aceasta pentru saturarea țesuturilor organismului cu fier. Durata tratamentului de obicei constituie 4-6 luni și mai mult. Cel mai precis durata tratamentului poate fi determinată de normalizarea conținutului feritinei. Așadar, preparatele cu fier trebuie administrate până la normalizarea indicilor feritinei, folosiți ca criteriu de bază în restabilirea rezervelor de fier în organism. Această perioadă constituie în unele cazuri 4-6 luni după normalizarea hemoglobinei.

Eficacitatea clinico-hematologică se observă peste 3-4 săptămâni de la începutul tratamentului, fapt despre ce trebuie să știe pacienții. Criteriile de eficacitate sunt următoarele:

– reticulocitoza la a 7-a - a 10-a zi, însă ea nu este așa de strictă și pronunțată ca în anemia B_{12} deficitară; reticulocitoza de obicei este mai înaltă la pacienții cu grad mare de anemizare;

– majorarea conținutului hemoglobinei începând cu a treia săptămână;

– dispariția simptomelor de sideropenie (de obicei peste 2-3 săptămâni);

– apariția eritrocitelor saturate cu hemoglobină și de dimensiuni obișnuite (eritrocite normocrome și normocitare), de rând cu circulația încă și a celor hipocrome microcitare formate până la administrarea tratamentului, deoarece în eritrocite hemul nu se sintetizează.

Răspunsul hematologic al tratamentului depinde de severitatea anemiei. Cu cât anemia este mai severă, cu atât mai pronunțată este reticulocitoza și cu atât mai repede are loc majorarea conținutului hemoglobinei. Reticulocitoza crește în zilele a 3-a - a 5-a și atinge maximum în zilele a 7-a - a 10-a. Numărul de reticulocite de la 80 până la 100‰ se constată la pacienții cu anemie severă. Reticulocitoza mică sau absența ei se observă la persoanele cu anemie moderată.

Răspunsul suboptimal este rezultatul folosirii unui preparat care slab se absoarbe. Prelungirea pierderii sângelui tot este o cauză a eficacității nesatisfăcătoare. Ultima poate fi și ca urmare a malabsorbției fierului. Infecțiile intercurente pot compromite răspunsul la tratament al țesutului eritroid.

După finisarea tratamentului, femeilor de vârsta reproductivă li se recomandă unul din preparatele de fier - câte 1 pastilă de 2 ori pe săptămână până la menopauză. În așa mod se compensează pierderile de fier menstruale. Și în alte situații, când sursa de hemoragie cronică nu este lichidată, preparatele de fier în doze individualizate se vor administra pe tot parcursul menținerii acestor hemoragii (maladia Rendu-Osler, hernie hiatală, hemoroizii etc.) pentru a preveni recidiva anemiei.

Calea parenterală de fieroterapie nu este rațională, deoarece eficacitatea tratamentului nu este nici mai înaltă și nici mai rapidă. În afară de aceasta, aplicarea intramusculară ori intravenoasă a preparatelor de fier deseori provoacă reacții alergice pronunțate, în unele cazuri șoc. În locurile injecțiilor intramusculare timp îndelungat se păstrează infiltrate. Au fost publicate cazuri de dezvoltare a sarcomului în aceste locuri. De aceea pentru fieroterapia parenterală există indicații stricte: boala ulceroasă în faza de acutizare, rezecția stomacului după Billroth II, rezecția sectorului inițial al intestinului subțire, enterita cronică, sindromul de malabsorbție, nesuportarea preparatelor de fier pe cale orală.

Însă aceste indicații pentru administrarea parenterală a preparatelor de fier nu pot fi considerate absolute. Experiența acumulată în clinica noastră cu efectuarea probei de absorbție a fierului ne-a convins că în majoritatea cazurilor de rezecție a stomacului, chiar și după Billroth II, fierul din preparatele moderne ce conțin acest microelement în formă bivalentă se absoarbe satisfăcător. La fel procedăm și cu pacienții, cărora le-a fost rezecat un segment al intestinului subțire, în caz de enterită cronică și de presupunere a sindromului de malabsorbție (se întâlnește foarte rar). Așadar, pentru a determina calea de administrare a preparatelor de fier în aceste situații trebuie de efectuat testul de absorbție a fierului. Temporar se poate abține de la tratamentul anemiei fierodeficitare în faza de acutizare a ulcerului gastric sau duodenal, deoarece, după cum a fost menționat, tratamentul acestei anemii nu necesită urgență. Dat fiind faptul că în prezent dispunem de un număr mare de preparate de fier, se poate selecta unul pe care pacientul îl suportă fie într-o doză și mai mică. Durata tratamentului va fi mai îndelungată, în schimb evităm consecințele negative ce pot apărea la administrarea parenterală a medicamentelor de fier.

De menționat, că cel mai bine de majoritatea bolnavilor este suportat Sorbiferul, din care datorită unei tehnologii speciale fierul se elimină treptat și prolongat asigurând și o eficacitate mai înaltă comparativ cu alte preparate. Sorbiferul conține și acid ascorbic care este cel mai important promotor al absorbției fierului. Experiența acumulată în clinica noastră ne convinge că Sorbiferul în prezent este unul din cele mai eficace preparate pentru tratamentul și profilaxia anemiei fierodeficitare.

În caz de necesitate de tratament parenteral se poate folosi preparatul Ferrum-Lek câte 2 ml pentru administrare intramusculară și 5 ml pentru injecții intravenoase. În total se recomandă 15 injecții efectuate zilnic sau peste o zi. Pentru administrarea parenterală există și alte preparate (jectofer, imferon ș.a.).

Deja s-a menționat că fieroterapia pe cale orală nu provoacă complicații serioase cu excepția arsurilor și durerilor epigastrice, vomei, crampelor abdominale, constipației ori diareiei.

Dacă preparatele de fier se vor administra în doză mare la o repriză poate avea loc o intoxicare acută. În SUA anual se înregistrează 2000 de cazuri de otrăvire cu preparate de fier cu decesul aproximativ a 12 persoane. Cel mai frecvent se otrăvesc copiii până la 5 ani, preponderent de vârsta de la 1 până la 2 ani. Copiii găsind medicamentele le folosesc ca bomboane. La adulți otrăvi-

rile au loc ca urmare a dozei mari de preparate cu intenție suicidală. Pentru otrăvire acută cu ioni de fier la un adult e necesară doza de 200-250 mg/kg ceea ce constituie 14 g de fier (234 tablete de sulfat de fier). Pentru un copil de 2 ani otrăvire acută apare după 3 g de fier (50 tablete de sulfat de fier). Fierul în doză mare afectează sever mucoasa tractului digestiv până la necrotizarea celulelor epiteliale, din care cauză se pierde mecanismul de reglare a absorbției fierului la nivelul peretelui intestinal. În circulația sanguină pătrunde o cantitate mare de ioni de fier, care nefiind conjugați de transferină, provoacă pneumonită, insuficiență hepatică acută, tulburări cardiovasculare, neurologice.

Prima manifestare a intoxicației este voma, urmată de hematemeză, melenă, hipotensiune, tahipnee, cianoză. După câteva ore se instalează coma ce poate deveni ireversibilă.

Tratamentul constă în efectuarea spălăturilor stomacului, administrarea purgativelor pentru înlăturarea maximală a fierului din tubul digestiv și a micșora în așa fel absorbția fierului. Ulterior prin sondă în stomac se introduce o soluție cu 3-5-10 g de desferal în 50-100 ml apă distilată, agent chelant activ al fierului. Concomitent desferalul se administrează intramuscular în doza inițială de 1 g, apoi se injectează câte 0,5 g la 4-8 ore și ulterior câte 0,5 g la 12 ore în funcție de starea clinică.

Desferalul poate fi administrat și intravenos în doze maxime de 15 mg/kg corp și pe oră, pentru a evita hipotensiunea pe care o poate induce medicmentul. În această situație, administrarea se face în soluție de glucoză 5% (1000 ml), iar concentrația de desferal va fi de 0,01%. Doza inițială va fi de asemenea de maximum 1 g urmată de repetarea acestei doze sau de 0,5 g la 4-12 ore în funcție de starea clinică. Acest procedeu se aplică îndeosebi la copii.

Concomitent se vor efectua măsuri de combatere a șocului și a acidozei metabolice.

Mare importanță în vindecarea completă a bolnavului cu anemie fierodeficitară are lichidarea sursei de hemoragie cronică ca cea mai frecventă cauză a deficitului de fier. Dacă cauza deficitului de fier se păstrează este necesar tratamentul de menținere.

În profilaxia anemiei fierodeficitare trebuie de ținut cont de grupele de risc de dezvoltare a deficitului de fier. Ele includ copiii în vârstă de până la 3 ani, adolescenții, gravidele, femeile cu polimenoree și metroragii, persoanele cu boală ulceroasă, rezecția stomacului și sectorului proximal al intestinului subțire, cu enterită cronică, colită ulceroasă, polipoză, pacienții cu hernie hiatală, hemoroizi. Aceste contingente de populație

trebuie periodic examinate în scopul depistării precoce a deficitului de fier până la anemizare, care poate fi ușor restituit prin administrarea preparatelor fierului.

Anemiile sideroacrestice

Anemiile sideroacrestice sunt descrise sub diferite denumiri: anemii sideroblastice, anemii hipocrome hipersideremice, anemii hipocrome prin deficit în sinteza protoporfirinei.

Deosebim anemii sideroacrestice ereditare și dobândite. Formele ereditare sunt rezultatul deficitului ereditar al enzimelor care participă în sinteza protoporfirinei. Anemiile sideroacrestice dobândite includ anemia sideroacrestică idiopatică și anemiile sideroacrestice secundare.

În linii generale aceste anemii se caracterizează prin nivelul înalt al fierului seric, saturație majorată a transferinei, hipocromia eritrocitelor, creșterea procentului de sideroblaști în măduva oaselor și prezența "sideroblaștilor inelari". Hipocromia pronunțată a eritrocitelor necesită diagnosticul diferențial al anemiilor sideroacrestice cu anemia fierodeficitară. Stabilirea incorectă a diagnosticului de anemie fierodeficitară numai pe baza acestui semn de laborator și administrarea fieroterapiei poate agrava starea pacienților deoarece în cazurile de anemie sideroacrestică în pofida concentrației înalte a fierului în organism el continuă să se absoarbă (este dereglat mecanismul de absorbție a fierului în intestine).

Caracteristicele generale comune numite mai sus ale anemiilor sideroacrestice apar în urma neutilizării fierului, care se acumulează în sideroblaștii măduvei oaselor, celulele macrofagale, țesuturi cu dezvoltarea siderozei și apoi a hemocromatozei. Ultima afectează ficatul, pancreasul, miocardul, suprarenalele, a căror funcție se deregleză cu apariția diabetului zaharat, insuficienței hepatice, mai târziu și a insuficienței cardiace. Tegumentele sunt hiperpigmentate, se depistează hepatosplenomegalie.

S-a dovedit că în anemiile sideroacrestice ereditare este micșorat conținutul protoporfirinei din cauza deficitului enzimelor (deltaaminolevulinsintetaza, coproporfirinogenoxidaza), care participă în sinteza ei. Reducerea protoporfirinei se reflectă negativ asupra formării hemului, deoarece el se formează prin conjugarea protoporfirinei cu fierul. În aceste situații fierul nueste folosit și se acumulează în organism. Se presupune că în

instalarea anemiilor sideroacrestice ereditare are importanță și deficitul hemsintetazei care catalizează reacția de sinteză a hemului din protoporfirină și fier.

Anemia sideroacrestică idiopatică (anemia refractară sideroblastică idiopatică) în ultimii ani se consideră ca o formă a sindromului mielodisplazic, inclus în rubrica leucemiilor acute (clasificarea FAB, 1976). În 10% din cazuri se transformă în leucemie acută mieloidă.

Din categoria anemiilor sideroacrestice secundare mai cunoscută este anemia ce se dezvoltă în cazurile de saturnism (otrăvire cronică cu plumb). Plumbul blochează enzimele hemsintetazei și deltaaminolevulindehidraza (contribuie la sinteza protoporfirinei), din care cauză fierul nu este folosit.

Tabloul clinic se manifestă prin lizereu cenușiu gingival, colici abdominale, paloarea tegumentelor, semne de polinevrită, encefalopatie.

În analiza sângelui periferic se depistează anemie hipocromă cu eritrocite microcitare. În eritrocite se observă punctație bazofilă. Are loc o reticulocitoză moderată. În mielogramă este mărit procentul de eritrocariocite preponderent din contul celor bazofile. Sunt prezenți sideroblaști inelari. Fierul seric este crescut. Este majorată concentrația plumbului în ser.

Tratamentul anemiilor sideroacrestice ereditare constă în administrarea de piridoxină în doze mari de 100-250 mg/zi (necesitățile fiziologice sunt de 1,5-2 mg/zi).

Hemocromatoza se tratează cu chelanți de fier de tip desferal. O altă cale de eliminare a surplusului de fier este sângerarea prin flebotomie.

Tratamentul optimal pentru anemia sideroacrestică idiopatică nu este elaborat. Se studiază aplicarea piridoxinei în doze mari, androgenoterapiei, dozelor mici de citozar, acidului retinoic.

Terapia anemiei sideroacrestice secundare la pacienții cu saturnism prevede administrarea EDTA 0,5-1 g/zi în perfuzii lente, în cure de 3-5 zile, repetate după 5 zile de pauză.

Anemiile sideroacrestice au fost expuse laconic având scopul de a înțelege mai bine esența lor și diagnosticul diferențial de anemia fierodeficitară.

Anemia fierodeficitară la gravide

În literatură deseori găsim denumirea "anemia gravidelor" ce creeaza impresia ca anemiile depistate în timpul sarcinii sunt cauzate numai de graviditate. Însă o astfel de interpretare nu

este corectă, deoarece anemiile la gravide nu fac excepție din punctul de vedere al mecanismului de dezvoltare a anemiilor în genere. În timpul sarcinii se poate dezvolta și manifesta pentru prima dată oricare anemie din cele cunoscute în natură nefiind cauzată de graviditate. De asemenea o femeie care suferă de una din anemii poate deveni gravidă. Așadar, putem vorbi nu de anemia gravidelor, dar de anemie la gravide, ce ne obligă în fiecare caz să stabilim forma concretă de anemie, conform căreia se va efectua profilaxia și tratamentul. Diagnosticul trebuie să includă termenul gravidității și denumirea anemiei depistate.

Cea mai frecventă anemie la gravide este anemia fierodeficitară. În structura anemiilor care se întâlnesc la gravide ea constituie 90-95%. Circa 50-60% din gravide sunt anemizate, iar la 70% din gravide se depistează deficit de fier. La sfârșitul sarcinii practic la toate femeile se constată deficit latent de fier (С.Н.Вахрамеева и соавт., 1996).

Anemia fierodeficitară negativ se reflectă asupra sarcinii. Graviditatea și nașterea deseori evoluează cu complicații. Conform investigațiilor speciale la gravidele care suferă de anemie fierodeficitară crește frecvența gestozelor tardive (până la 50%), nașterii înainte de termen (până la 11-20%), nașterii fătului mort (până la 3,9%), hipotoniei și insuficienței contractile a uterului cu hemoragii hipotonice în timpul nașterii (până la 10%). Cu cât mai pronunțată este anemia, cu atât mai frecvent se dezvoltă complicațiile enumerate constatate și de alți autori.

Deficitul de fier în timpul sarcinii are drept consecință și formarea rezervelor mici de fier la viitorul copil. La copiii născuți de la mame cu anemie fierodeficitară se observă o frecvență mai înaltă a anemiei fierodeficitare, care se răsfrânge dăunător asupra sănătății lor. Л.М.Казакова (1993) timp de 3 ani a supravegheat copiii născuți de la mamele care au primit tratament cu preparate de fier în perioada de graviditate. Toți copiii s-au născut sănătoși, la ei în primii 3 ani conținutul hemoglobinei a fost în limite normale, rar se îmbolnăveau. La 36% din copiii născuți de la mamele, care în timpul sarcinii nu au primit preparate de fier, în primul an de viață s-a dezvoltat anemie fierodeficitară, 26% din acești copii frecvent au suportat alte maladii.

Din cele expuse urmează, că diagnosticul precoce, tratamentul și profilaxia anemiei fierodeficitare la gravide are mare importanță practică și prezintă o problemă actuală a medicinei.

Pentru diagnosticarea la timp și efectuarea profilaxiei corecte a anemiei fierodeficitare la gravide trebuie să conștien-

tizăm că sarcina nu este unica cauză sau cauza principală de anemizare a gravidelor. Anemia fierodeficitară şi deficitul de fier sunt foarte răspîndite nu numai la gravide. În structura generală a anemiilor ea constituie 80-85%.Conform datelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii publicate în anul 1993, pe glob erau înregistrate 1 mlrd 500 mln de persoane cu deficit de fier, din care 1 mlrd 250 mln erau anemizate. Deficitul de fier se stabileşte aproximativ la fiecare a 4-a persoană de pe Terra. Cel mai des de anemie fierodeficitară sunt afeotaţi copiii şi femeile de vârsta reproductivă. Deficitul de fier se depistează la fiecare a treia femeie, iar anemia fierodeficitară se înregistrează la 10-15% din femeile de vârsta fertilă. Trebuie să înţelegem că din acest contingent de femei fac parte şi femeile care devin gravide.

Aşadar, o femeie care a devenit gravidă deja poate suferi de anemie fierodeficitară sau poate fi cu deficit de fier care se va manifesta în timpul sarcinii prin anemie fierodeficitară ca urmare a cerinţelor sporite în fier la gravide.

Prin urmare, pentru a răspunde la întrebarea de ce atât de frecvent se întâlneşte anemia fierodeficitară la gravide, trebuie să ţinem cont de ce este aşa de răspândită anemia fierodeficitară în natură. Cu alte cuvinte, trebuie să ţinem cont de etiologia anemiei fierodeficitare, dat fiind faptul că oricare din cauzele deficitului de fier poate avea atribuţie la dezvoltarea anemiei fierodeficitare la gravide. Cunoaşterea lor ne va ajuta la formarea grupelor de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare la gravide.

Mai mult decât atât depistarea unui factor etiologic care provoacă deficit de fier serveşte şi ca un argument de diagnostic al anemiei fierodeficitare. Cauzele deficitului de fier au fost descrise (vezi pag.20).

Amintim că, deficitul de fier se poate dezvolta în următoarele situaţii:

– conţinutul insuficient de fier în produsele alimentare consumate;

– cerinţe crescute ale organismului în fier, care depăşesc posibilităţile fiziologice de absorbţie a fierului în tractul digestiv;

– pierderile sporite ale fierului;

– dereglarea absorbţiei fierului.

La examinarea unei gravide cu anemie fierodeficitară trebuie să se ia în considerare toate situaţiile enumerate pentru a concretiza, care factori au contribuit la dezvoltarea deficitului de fier.

Insuficienţa alimentară a fierului la adulţi se dezvoltă în cazurile de consumare timp îndelungat preponderent a lactatelor

sau de respectare a dietei vegetariene. Atât lactatele, cât și produsele vegetale sunt sărace în fier. Cel mai mult fier conține carnea, din care acest microelement se absoarbe mai bine. În situațiile de criză social-economică cu un nivel scăzut de viață al populației factorul alimentar în mare măsură contribuie la dezvoltarea deficitului de fier, iar numărul de pacienți anemizați crește considerabil. La examinarea gravidelor trebuie să se acorde o atenție deosebită caracterului alimentar nu numai în timpul sarcinii, dar și pe parcursul vieții, până la graviditate, ca factor de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare în timpul sarcinii.

Dezvoltarea anemiei fierodeficitare poate fi cauzată și de cerințele sporite ale organismului în fier. Astfel de condiții se creează în perioada de adolescență, ca urmare a creșterii accelerate în această perioadă a vieții, ce necesită și cantități mai mari de fier care depășesc posibilitățile de absorbție a lui în intestin. Se anemizează îndeosebi fetele. La ele la această vârstă apar și pierderile de sânge în timpul menstruației cu care se pierde și fierul. O parte din fete se alimentează incorect și insuficient, dorind să-și păstreze figura. Astfel, în perioada de adolescență la dezvoltarea deficitului de fier se asociază creșterea rapidă a masei corpului, pierderile fiziologice de sânge (în unele cazuri abundente) și deseori factorul alimentar. Așadar, deficitul de fier la persoanele de sex feminin începe să se instaleze la vârsta de adolescent.

Dacă deficitul de fier la fete instalat la această vârstă nu este lichidat, el se păstrează și devine pronunțat deja în timpul primei graviditați, când necesitatea în fier de asemenea crește. S-a constatat că în perioada gravidității cerințele în fier se majorează în trimestrul doi până la 4 mg în zi, în trimestrul trei - până la 6 mg în zi, dar zilnic se absorb numai 2 mg de fier. În timpul fiecărei sarcini și lactații se consumă 800-1200 mg de fier. El se utilizează în creșterea uterului, dezvoltarea fătului, placentei, o parte de fier se pierde cu hemoragia fiziologică în timpul nașterii. Pentru restabilirea cantității de fier consumat în timpul sarcinii și perioadei de lactație sunt necesari 3-5 ani. Sarcinile repetate, mai ales cele cu interval scurt între ele (mai mic de 3 ani), epuizează la maximum rezervele de fier din organism. Acești factori trebuie luați în seamă la determinarea cauzei și gradului de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare la gravide.

Cea mai frecventă cauză a apariției deficitului de fier și anemiei fierodeficitare sunt hemoragiile cronice, în urma cărora are loc pierderea eritrocitelor bogate în fier. S-a stabilit ca 2 ml de

sânge conțin 1 mg de fier. Hemoragiile cronice servesc drept cauză de dezvoltare a anemiei fierodeficitare în circa 75-80% din cazuri. Factorul de pierdere a sângelui se întâlnește deosebit de des la femei și se explică în fond prin pierderile de sânge în timpul ciclului menstrual. Circa 10-25% din femeile care se consideră practic sănătoase, în timpul menstruației pierd peste 40 mg de fier. Femeile cu hemoragii menstruale abundente pierd circa 100-500 ml de sânge (50-250 mg fier). Pe fundalul hemoragiilor menstruale abundente necesitatea în fier crește până la 2,5-3 mg/zi. O asemenea cantitate de fier nu poate fi absorbită chiar dacă conținutul acestuia în hrană este suficient. În 24 de ore se absorb până la 2 mg de fier, adică organismul nu reușește să-și completeze rezervele de fier zilnic cu 0,5-1 mg. În felul acesta timp de o lună se va constata o deficiență de fier de 15-20 mg. Într-un an carența în fier va crește până la 180-240 mg, iar în 10 ani - până la 1,8-2,4 g. La femeile de vârstă reproductivă hemoragiile menstruale ocupă primul loc printre sursele de hemoragii ce cauzează anemia fierodeficitară.

Femeile cu pierderi menstruale abundente în majoritatea cazurilor suferă de anemie fierodeficitară până la dezvoltarea sarcinii sau se anemizează în timpul gravidității, prezentând grupa de risc cu aprofundarea deficitului de fier și instalarea pe parcursul sarcinii a anemiei fierodeficitare.

Pe al doilea loc se deplasează hemoragiile gastrointestinale. Ca surse de hemoragii cronice din sistemul digestiv pot fi numite hernia hiatală, varicele esofagiene, gastrita hemoragică, ulcerul stomacal și duodenal, polipoza, leiomiomul tractului digestiv, maladia Crohn, diverticuloza, diverticulul Meckel, colita ulceroasă, cancerul tubului digestiv, hemoroizii, verminoza intestinală, teleanjiectazia ereditară Rendu-Osler, dereglările hemostazei primare și celei secundare.

De menționat, că sângerările gastrointestinale în majoritatea cazurilor sunt oculte, nefiind astfel observate până la dezvoltarea anemiei. Însă pierderea zilnică cu masele fecale a 2-3 lingurițe de sânge cu timpul istovesc rezervele de fier în organism, conducând la dezvoltarea anemiei fierodeficitare profunde.

O parte din gravide pot suferi până la graviditate de una din patologiile menționate, care contribuie la dezvoltarea anemiei fierodeficitare în timpul sarcinii, când se adaugă cerințele crescute ale organismului în fier.

Pot avea ca urmare un deficit de fier și hemoragiile nazale repetate. Deficitul de fier se dezvoltă și la donatori. La o donare

de sânge în volum de 450 ml donatorul pierde 225 mg de fier. De aceea trebuie de concretizat dacă femeia gravidă la o anumită etapă a vieții n-a fost donator.

Una din cauzele mai rare ale deficitului de fier constă în dereglarea absorbției acestuia din tractul gastrointestinal. Procesul de resorbție a fierului se deregleaza în caz de enterite cronice, de rezecții ample ale sectorului inițial al intestinului subțire (locul de resorbție a fierului) la rezecția stomacului după metoda Billroth II.

Rar se întâlnește anemia fierodeficitară condiționată de dereglarea absorbției fierului ca urmare a tulburărilor enzimatice în pereții tractului intestinal și reducerii ereditare sau dobândite a conținutului de proteină transferinică în organism, proteină care transferă fierul din pereții tractului intestinal prin sânge în măduva oaselor și în alte organe și țesuturi.

Cunoașterea cauzelor deficitului de fier are mare importanță practică. La examinarea unei gravide cu anemie fierodeficitară trebuie să se ia în considerare și să se determine toate cauzele care conduc la dezvoltarea deficitului de fier.

Ținând cont de frecvența înaltă a anemiei fierodeficitare la gravide și de influența ei negativă asupra organismului și sarcinii și asupra viitorului copil medicii de familie și obstetricienii trebuie în mod obligatoriu, deja la momentul constatării gravidității, să concretizeze - suferă sau nu femeia gravidă de anemie fierodeficitară. Dacă gravida nu este anemizată, este necesar de a determina prezența sau absența factorilor de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare pe parcursul gravidității pentru profilaxia și depistarea ei precoce.

La interogare o atenție deosebită se acordă pierderilor de sânge în ciclul menstrual (durata, abundența), în timpul nașterilor precedente, prezenței altor hemoragii cronice (nazale, hemoroidale etc.) trebuie să se afle dacă gravida n-a fost în trecut donator de sânge, dacă nu suferă de patologii ale aparatului digestiv (boala ulceroasă, boala Crohn, colita erozivă sau ulceroasă, polipoză, rezecția stomacului după Billroth II etc.) însoțite de hemoragii cronice și de dereglări de absorbție a fierului. Are însemnătate și numărul de graviditaţi în timpul cărora, după cum s-a menționat, se consumă considerabil fierul îndeosebi când intervalul între sarcini a fost mai mic de 3 ani. La femeile tinere cu prima graviditate este important de a preciza cum a parcurs perioada de adolescență: creșterea accelerată, caracterul alimentării, hemoragii disfuncționale. Este semnificativ de a

preciza şi faptul dacă gravida a fost anemizată în trecut şi în timpul gravidităţilor precedente. Majoritatea gravidelor cunosc indicii sanguini din perioada de până la graviditatea prezentă. Dacă a fost aplicat tratamentul antianemic trebuie de concretizat caracterul şi eficacitatea lui.

В.Г.Демихов cu coaut. (2002) a depistat la 63,6% din gravidele anemizate un nivel scăzut de eritropoietină. Aceste date permit de a considera formarea neadecvată a eritropoietinei ca un factor important în patogenia anemiei în jumătatea a doua a sarcinii şi de a presupune o posibilă eficacitate a preparatului Eprex (eritropoietină recombinantă umană) în tratamentul anemiilor la gravide.

Prin urmare, la examinarea unei gravide cu anemie fierodeficitară trebuie să se ia în considerare şi să se determine toate cauzele care au contribuit la dezvoltareea deficitului de fier. În caz de depistare a unei cauze care are ca urmare dezvoltarea deficitului de fier, ea trebuie considerată ca gravidă din grupa de risc a anemiei fierodeficitare, deoarece în timpul sarcinii în legătură cu cerinţele sporite în fier deficitul lui va creşte.

Stabilirea diagnosticului de anemie fierodeficitară nu prezintă dificultăţi. Tabloul clinic al anemiei fierodeficitare şi la gravide se manifestă prin două sindroame principale - anemic şi de sideropenie (deficit de fier în ţesuturi).

Sindromul anemic nu este caracteristic numai pentru anemia fierodeficitară. El se întâlneşte la toate anemiile şi include aşa simptome ca slăbiciune generală, dispnee, palpitaţii, ameţeli, apariţia musculiţelor zburătoare în faţa ochilor, paliditatea tegumentelor. Gradul de pronunţare a acestor simptome depinde de gradul scăderii conţinutului de hemoglobină.

Sindromul de sideropenie este specific numai pentru anemia fierodeficitară şi se manifestă printr-un şir de simptome determinate de modificările patologice în ţesuturile organismului. Pielea este uscată. Deseori apare stomatită angulară (fisuri în colţurile gurii). Unghiile devin moi şi fragile. În legătură cu modificările distrofice ale mucoasei tubului digestiv apare uscăciune în cavitatea bucală (nu se elimină cantitatea necesară de salivă) cu dereglarea masticaţiei şi formării bolului alimentar. În unele cazuri deglutiţia este dureroasă (disfagie sideropenică), bolul alimentar cu greu este înghiţit şi apare senzaţia de ”nod în gât”. Bolnavii acuza disconfort şi garguimente în cavitatea abdominala ca rezultat al dereglarii digestiei din cauza secreţiei diminuate a enzimelor de către aparatul glan-

dular al stomacului şi intestinului.

Tot ca urmare a deficitului de fier în ţesuturi apar schimbări ale receptorilor analizatorilor gustativ şi olfactiv, în legătură cu ce apare parorexie şi dorinţa de a mirosi ceva neobişnuit. Apare pofta de a mânca cretă, pământ, pastă de dinţi, lut, aluat crud, făină etc. Se observă atracţia spre mirosurile de gaz, acetonă, benzină etc.

Organele respiratorii nu suferă modificări deosebite. Schimbările sistemului cardiovascular se reduc la atenuarea zgomotelor şi la apariţia suflului sistolic la apex. Dimensiunile ficatului şi splinei sunt în limite normale. Rar (10-15%) moderat se măreşte splina.

Aşadar, tabloul clinic al anemiei fierodeficitare la gravide corespunde manifestărilor clinice ale anemiei fierodeficitare în genere. Toate simptomele de sideropenie se întâlnesc şi la gravide.

De menţionat, că manifestările sindromului sideropenic trebuie depistate de medic prin interogarea minuţioasă şi examinarea pacientului. Prezenţa acestor simptome specifice numai pentru deficitul de fier în organism permite de a stabili diagnosticul preventiv de anemie fierodeficitară.

Confirmarea definitivă a diagnosticului de anemie fierodeficitară cu metode de laborator este simplă. Sunt suficiente două investigări principale - analiza generală a sângelui şi determinarea conţinutului de fier în ser (fierul seric).

La examinarea sângelui periferic se semnalează diminuarea indicilor seriei roşii. Conţinutul de hemoglobină poate oscila între 40 şi 110 g/l în funcţie de durata şi gradul de deficit al fierului în organism. Poate fi redus indicele de culoare. Trebuie să reţinem, că la determinarea greşită a conţinutului de hemoglobină sau a numărului de eritrocite, valoarea indicelui de culoare se poate apropia de 1,0. De aceea nu trebuie să absolutizăm importanţa acestui indice. În acest aspect caracteristica calitativă a eritrocitelor are o mare valoare diagnostică. Este vorba de hipocromia eritrocitelor. Numărul leucocitelor, trombocitelor, formula leucocitară, de regulă, nu suferă modificări.

De menţionat că interpretarea rezultatelor hemoglobinei nu întotdeauna este corectă. În majoritatea manualelor norma conţinutului hemoglobinei la gravide este considerată 110 g/l, iar numărul de eritrocite - $3{,}5 \times 10^{12}$/l, dar nu se explică pentru care perioadă a gravidităţii aceşti indici reflectă starea normală. De reţinut că cifrele indicate pot fi considerate ca normale în jumătatea a doua a sarsinii când are loc hemodiluţia fiziologică. Pentru prima jumătate a gravidităţii conţinutul hemoglobinei şi

numărul de eritrocite trebuie să corespundă indicilor stabiliți pentru toată populația. De aceea hemoglobina 110 g/l și numărul de eritrocite 3,5 x 10^{12}/l în primele luni ale gravidității denotă că gravida suferă de anemie, care a existat și până la graviditate.

Se micșorează considerabil conținutul fierului seric (norma - 10,0-30,4 μmoli/l). Există metode de laborator, care caracterizează rezervele de fier din organism (determinarea conținutului sideroblaștilor și siderocitelor în celilele măduvei oaselor, proba cu desferal, feritina în ser prin metoda radioimunologică) și permit de a diagnostica la timp deficitul prelatent și latent de fier în țesuturi. Determinarea fierului seric trebuie numaidecât inclusă în componența investigațiilor de laborator ale gravidelor.

După depistarea anemiei fierodeficitare se determină gradul ei de gravitate. Conținutul hemoglobinei la gradul I de anemizare este de la 91 până la 110 g/l, la gradul II - de la 71 până la 90 g/l, la gradul III - de la 70 până la 51 g/l, la gradul IV cifrele hemoglobinei sunt mai mici de 50 g/l.

Dacă anemia la momentul luării la evidență lipsește, este foarte important de a prevedea posibilitatea dezvoltării ei pe parcursul gravidității. Rezolvarea acestei probleme este reală, deoarece anemia fierodeficitară în majoritatea cazurilor se dezvoltă la femeile cu deficit prelatent și latent de fier (deficit de fier în țesuturi fără anemie - perioada preanemică) cauzat de anumiți factori considerați ca factori de risc (vezi mai sus).

Așadar, este posibil nu numai de a stabili la timp diagnosticul de anemie fierodeficitară la gravide, dar și de a prevedea dezvoltarea ei pe parcursul sarcinii. Diagnosticarea tardivă a anemiei fierodeficitare, îndeosebi în ultimele săptămâni ale gravidității, când pentru tratament de rând cu preparatele de fier sunt necesare hemotransfuziile, trebuie de considerat ca un mare neajuns în acordarea asistenței medicale femeilor gravide.

Tratamentul anemiei fierodeficitare la gravide se bazează pe principiile generale de tratament al acestei anemii. În prezent este elaborată o terapie eficientă a anemiei fierodeficitare, care asigură vindecarea deplină a bolnavilor. Ea prevede normalizarea hemoglobinei și saturarea țesuturilor cu fier pentru completarea rezervelor acestuia în organism.

Trebuie să subliniem de la bun început, că folosind în alimentație produse bogate în fier (cel mai mult fier conține carnea), nu vom reuși să lichidăm anemia și să compensăm deficitul de fier în țesuturi. Aceasta se explică prin faptul că chiar și în caz de necesitate de fier în organism din produsele alimentare după cum am menționat mai sus se absorb zilnic nu mai mult de 2 mg

de fier, ce nu acoperă cerințele crescute în fier la gravide (zilnic câte 4 mg în trimestrul doi și 6 mg în trimestrul trei). Din preparatele medicamentoase care conțin fier bivalent se poate absorbi de 15-20 de ori mai mult fier decât din produsele alimentare. Este nejustificată recomandarea de a consuma în alimentare ficat, întrucât fierul există în ficat, cu precădere sub formă de hemosiderină, din care acest element se absoarbe în cantitate mult mai mică decât din carne. Prelucrarea culinară a ficatului și cărnii nu modifică fierul pe care îl conțin, fapt pentru care este absurd a recomanda gravidelor ficat sau carne crudă, cu atât mai mult, că acesta poate servi drept sursă de invazii helmintice și infecții salmonelozice.

Fierul se absoarbe de asemenea slab din produsele de origine vegetală, care și conțin puțin fier. Fructele, diferite sucuri și alte produse vegetale se recomandă în scopul ameliorării absorbției fierului, deoarece ele conțin acid ascorbic care majorează asimilarea fierului.

Metoda de bază a tratamentului anemiei fierodeficitare este prescripția preparatelor de fier. Tratamentul trebuie efectuat cu preparate administrate pe cale orală. În acest scop la ora actuală se folosesc sărurile fierului bivalent, deoarece fierul din ele se absoarbe mai bine. La acestea se referă fiersulfatul, ferogradumetul, hemoferul, sorbiferul etc. Toate aceste medicamente se administrează pe cale orală cu 30 min - 1 oră înainte de masă pentru o mai bună absorbție a fierului. În timpul mesei sau după masă ele se administrează numai în caz de toleranță slabă până la masă. Ele trebuie primite cu apă simplă (100 ml) și nu cu ceai, lapte sau cafea care inhibă absorbția fierului. Nu se recomandă administrarea acestor preparate cu acid chlorhidric, deoarece el nu contribuie la asimilarea fierului. Toate preparatele enumerate se administrează câte 1 pastilă de 2 ori/zi (dimineața și seara). Ele pot fi folosite în toate perioadele de gestație, deoarece fierul este un microelement necesar pentru organism.

Este nerațională administrarea paralelă a vitaminelor grupei "B", inclusiv și a vitaminei B_{12}, care sunt lipsite de efect în caz de anemie fierodeficitară.

Este foarte important de reținut, că efectul clinico-hematologic începe să se manifeste peste 3-4 săptămâni de tratament. Prima analiză a sângelui de control trebuie efectuată peste o lună de la începutul tratamentului. Normalizarea conținutului hemoglobinei poate avea loc peste 2-3 luni. La gravide preparatele de fier trebuie administrate în doză curativă (câte 1 pastilă de 2 ori/zi) pe tot parcursul gravidității și timp de 6 luni

după naştere.

Unul din cele mai eficace şi mai bine suportat preparat de fier după experienţa noastră este sorbiferul, produs după o tehnologie unicală care asigură eliberarea treptată (slow release) a ionilor de fier din pastila ce determină o acţiune prolongată. Acidul ascorbic conţinut în sorbifer ameliorează absorbţia fierului

Fieroterapia perorală nu este însoţită de complicaţii, cu excepţia intoleranţei, care provoacă la unii bolnavi greaţă, vomă. Fiind prescrise greşit (când deficitul de fier în organism nu se atestă), preparatele de fier sunt absorbite în măsură limitată şi nu provoacă supradozarea chiar şi la administrarea lor îndelungată, fapt inevitabil la administrarea lor intravenoasă sau intramusculară. Afară de aceasta la folosirea parenterală a fierului au fost descrise cazuri de reacţii alergice pronunţate cu trecere în şoc anafilactic. Mai mult decât atât, eficacitatea lor nu este nici mai înaltă, nici mai rapidă. De aceea la fieroterapia parenterală se recurge extrem de rar şi numai în cazuri excepţionale. Indicaţiile preparatelor de fier parenteral trebuie să fie determinate de hematolog.

În tratamentul anemiei fierodeficitare, inclusiv şi la gravide, nu este indicată transfuzia de masă eritrocitară, deoarece aceasta asigură numai un efect provizoriu şi instabil. Afară de aceasta, transfuzia de masă eritrocitară poate crea pericolul molipsirii de hepatita B, C, SIDA şi alte infecţii transmisibile prin transfuzii. Anemia fierodeficitară se dezvoltă treptat şi organismul se adaptează la ea. Din aceste considerente ea nu necesită tratament transfuzional de urgenţă. De menţionat, că noi nu tratăm cifrele hemoglobinei, ci pacientul. Necesitatea în hemotransfuzii poate apărea numai la gravide în ultimele săptămâni ale sarcinii, când se depistează tardiv anemia fierodeficitară gravă. Aplicarea hemotransfuziei cu ocazia anemiei fierodeficitare în alte perioade ale gravidităţii se consideră o greşală de conduită pentru care medicul trebuie să fie avertizat.

În scopul profilaxiei anemiei fierodeficitare la gravide este important de a depista deficitul de fier până la dezvoltarea anemiei. În acest context este necesar a cunoaşte că la început se reduce conţinutul fierului în ţesuturi fapt ce poate fi confirmat prin investigarea nivelului de feritină în serul sanguin care strict corelează cu depozitul fierului în organism. Dacă la această etapă nu se întreprind măsuri de prevenire a aprofundării deficitului de fier, ulterior se dezvoltă anemia fierodeficitară. O deosebită atenţie trebuie acordată gravidelor din grupele de risc de dezvoltare a anemiei fierodeficitare (pierderi men-

struale abundente, prezenţa altor surse de hemoragii cronice, gravidităţi cu interval mai mic de 2,5-3 ani între ele, femeile multipare, alimentare insuficientă). Aceste gravide trebuie examinate periodic pentru depistarea la timp a deficitului latent de fier şi pentru prescrierea în scop profilactic a fierului medicamentos. Deoarece deficitul de fier la gravide este foarte frecvent, Organizaţia Mondială a Sănătăţii recomandă, începând cu săptămâna a 12-a – a 14-a a gravidităţii, de a indica la toate gravidele preparate de fier în doză curativă (2 pastile/zi) pe tot parcursul sarcinii, care trebuie administrate încă 6 luni după naştere.

Profilaxia anemiei fierodeficitare la adolescente şi vindecarea lor în caz de dezvoltare a acestei anemii este o măsură eficace de prevenire a anemiei fierodeficitare, care poate apărea în timpul primei gravidităţi.

În profilaxia anemiei fierodeficitare la gravide o importanţă deosebită are profilaxia deficitului de fier la femeile de vârsta reproductivă până la graviditate şi vindecarea celor anemizate. Doar din rândul acestor femei provin gravidele. Deoarece cauza principală de dezvoltare a deficitului de fier la femeile de vârstă reproductivă o prezintă pierderile menstruale, se recomandă ca toate femeile de această vârstă să primească până la menopauză 1-2 pastile de fier medicamentos (acelaşi sorbifer) pe săptămână - doză suficientă pentru a compensa fierul pierdut lunar.

La profilaxia anemiei fierodeficitare va contribui şi planificarea familiei cu recomandări de a respecta intervalul dintre gravidităţi care trebuie să depăşească 3 ani. Profilaxia deficitului de fier şi a anemiei fierodeficitare poate fi realizată şi prin fortificarea produselor alimentare (făina, pâinea, zahăr, sare) cu săruri de fier bivalent.

Profilaxia şi tratamentul anemiei fierodeficitare la femeile de vârstă reproductivă nu sunt costisitoare şi trebuie să prezinte una din direcţiile prioritare ale ocrotirii sănătăţii.

Anemia fierodeficitară la copii

Anemia fierodeficitară prezintă una din cele mai răspândite patologii în pediatrie cu consecinţe serioase pentru sănătatea copilului. Incidenţa cea mai mare de deficit de fier aparţine copilului mic şi adolescenţilor. Deosebit de frecvent anemia fierodeficitară se dezvoltă la vârsta de la 6 luni până la 3 ani, având o frecvenţă de 50%. A doua perioadă pentru care este caracteristic deficitul de fier cu o incidenţă de 17,5% se referă la vârsta de la 11 ani până la 18 ani, când devine preponderentă

afectarea sexului feminin. Ambele grupe se caracterizează prin cerințe sporite în fier cauzate de creșterea rapidă a masei corpului și majorarea masei de eritrocite.

La vârsta preșcolară și preadolescentă statusul de fier se ameliorează. Conținutul hemoglobinei treptat crește. Însă depozitul de fier estimat prin nivelul feritinei de regulă rămâne micșorat și în această perioadă a vieții.

Etiologie. Factorii etiologici ai deficitului de fier diferă în funcție de vârsta copilului. În diferite perioade ale vieții pot fi evidențiate cauze care într-o măsură mai mare au atribuție la dezvoltarea deficitului de fier. Din aceste considerente cauzele deficitului de fier trebuie sistematizate în conformitate cu perioadele vieții copilului.

Copilul nou-născut în termen are o rezervă de fier de circa 250-300 mg. Aproape toată această cantitate de fier (200-250 mg) este acumulată în perioada intrauterină, fierul fiind transportat activ transplacentar de la mamă la făt cu predominanță în ultimele 3 luni de sarcină. Restul fierului, aproximativ 50 mg, provine din hemoliza neonatală. În primul an de viață masa corpului se mărește repede (ea se triplează) și rezerva de fier avută la momentul nașterii peste 4-6 luni se epuizează, fiind folosită pentru formarea nu numai a hemoglobinei, al cărei conținut în circulație în primul an de viață se dublează, dar și pentru celelalte țesuturi ale organismului. În același timp, copilul este alimentat preponderent cu lapte, care conține puțin fier, și el nu poate să-și compenseze cerințele în acest microelement impuse de creștere. Laptele, sursa primară de alimentare a copilului, este foarte sărac în fier și conține numai 0,28-0,73 mg/l. Este însă curios că anemia fierodeficitară se întâlnește mai rar la copiii alimentați exclusiv cu sânul, ceea ce se explică prin biovalabilitatea înaltă a fierului din laptele matern. Fierul din laptele de mamă, legat de o lactoglobulină specifică omului, se absoarbe într-un procent mai mare. Fierul din laptele de vacă, conjugat de o lactoglobulină heterospecifică, se absoarbe parțial. Din această cauză copiii cu alimentare artificială se anemizează mai frecvent.

Nereușind să acopere, mai cu seamă în condițiile alimentației artificiale, necesarul de fier al copilului în creștere, sugarul trebuie să apeleze la rezervele de fier constituite prenatal. În consecință, în perioada primelor luni de viață, nou-născutul își suplimentează aportul exogen cu fier din rezervele sale. Chiar și în condiții optime de constituire a rezervelor prenatale, după vârsta de 4-6 luni alimentarea cu laptele mamei nu îndestulează cerințele crescute ale corpului în fier. S-a constatat că laptele de mamă în

această perioadă de alăptare conține nu mai mult de 0,5 mg de fier într-un litru. Din această cantitate de lapte se absorb 0,25 mg de fier. În același timp necesitatea în fier într-o zi la copiii nou-născuți după luna a 6-a a primului an de viață constituie 1 mg/zi. Așadar, copilul mai în vârstă de 6 luni, alimentat numai cu sân, pentru a-și acoperi necesitățile sale în fier, trebuie să consume zilnic nu mai puțin de 4 l de lapte de mamă. Prin urmare, este ireal de a aproviziona copilul cu cantitatea necesară de fier din această sursă. În această perioadă de viață a copilului pentru evitarea carenței de fier se impune un aport de fier suplimentar.

O atenție deosebită în privința riscului de anemizare necesită copiii născuți prematur, la care anemia fierodeficitară se dezvoltă în 100% din cazuri. La un prematur cantitatea totală de fier la naștere este mai mică decât la cei născuți în termen, deoarece, după cum s-a menționat, rezerva de fier la un nou-născut (250-300 mg) se acumulează în ultimele 3 luni ale graviditătii. Este clar de ce organismul copiilor născuți prematur la momentul nașterii conține mai puțin fier. Copiii născuți prematur au o creștere postnatală mai rapidă decât cei născuți în termen. De aceea la ei mai repede se istovesc rezervele de fier și anemia se depistează deja la a doua lună de viață.

Deosebit de frecvent se anemizează nou-născuții alimentați cu lapte de vacă, ce se explică nu numai prin absorbția mai joasă a fierului din acest lapte, dar și prin aceea că laptele de vacă induce la copil enteropatie exsudativă însoțită de hemoragia ocultă din tractul gastrointestinal. Enteropatia poate conduce și la pierderea proteinelor, inclusiv și a transferinei care influențează negativ absorbția fierului. Recomandările de a nu folosi lapte de vacă în alimentarea copilului până la vârsta de 9 luni sunt argumentate și trebuie respectate.

O importanță deosebită în anemizarea copiilor de vârsta până la un an are insuficiența rezervelor de fier constituite prenatal. În afară de prematuritate copilul se naște cu rezerve mici de fier în cazurile de gemelaritate, de carență de fier profundă și de lungă durată la mamă, de multiparitate cu intervalul dintre sarcini mai mic de 2 ani, de transfuzie feto-maternă, feto-placentară și feto-fetală la fătul donor, de melenă intrauterină. În acest aspect pot fi menționate unele maladii (gestozele, infecțiile extragenitale, etc.) însoțite de dereglarea circulației sanguine la nivelul placentei ce are drept consecință pătrunderea insuficientă a fierului prin placentă spre făt.

În timpul nașterii pot apărea situații de pierderi de sânge de la copil. Se au în vedere hemoragiile intranatale ca rezultat al

anomaliilor de dezvoltare a placentei și vaselor cordonului, al decolării placentei și al placentei previa, nașterea prin operație cezariană. Pierderea a 50 ml de sânge este esențială, dacă ținem cont de volumul total de sânge de 250 ml la un nou-născut.

Ligatura precoce a cordonului ombilical (până la dispariția pulsației cordonului) lipsește copilul de circa 30-40 mg de fier, din cauză că din placentă în circulația sanguină a nou-născutului nu vor pătrunde 60-80 ml de sânge.

Copiii nou-născuți cu insuficiență de fier constituită prenatal sau în naștere formează grupele de risc de dezvoltare a deficitului de fier și vor necesita măsuri de profilaxie a anemiei fierodeficitare.

În perioada preșcolară și preadolescentă (3-11 ani), dacă alimentarea copilului este calitativă și nu sunt cauze de pierdere crescută a fierului, numărul copiilor cu deficit al acestui microelement va fi redus. În cazurile când la această vârstă copilul nu folosește carne (produsul cel mai bogat în fier), dar se alimentează preponderent cu lactate și vegetale, deficitul de fier format până la vârsta de 3 ani se menține. Acești copii cu rezervele de fier necompensate se anemizează ori vor fi considerați candidați la instalarea anemiei fierodeficitare în perioada de adolescență.

La adolescenți se creează condiții de dezvoltare a anemiei fierodeficitare ca urmare a creșterii accelerate a masei corpului în această perioadă a vieții, ce necesită și cantități mai mari de fier. Se anemizează îndeosebi fetele. La ele la această vârstă apar și pierderile de sânge în timpul menstruației. O parte din fete se alimentează incorect și insuficient din cauza dorinței lor de a-și păstra figura. Astfel, în perioada de adolescență la dezvoltarea deficitului de fier se asociază creșterea rapidă a masei corpului, pierderile fiziologice de sânge (în unele cazuri abundente) și deseori factorul alimentar. Pe timpuri, când anemia fierodeficitară nu era bine studiată, anemia la adolescenți a fost numită "chloroză precoce" și se considera de origine neclară. În prezent acest diagnostic nu există, deoarece s-a stabilit că așa-numita "chloroză precoce" nu este altceva decât o anemie fierodeficitară de etiologie cunoscută, iar simptomocomplexul de chloroză se depistează în toate cazurile de deficit de fier.

Așadar, în această perioadă a vieții preponderent se anemizează adolescentele, din care cauză de la această vârstă anemia fierodeficitară predomină la sexul feminin.

Restul cauzelor de deficit de fier la copii nu sunt specifice numai pentru această vârstă. Majoritatea din ele sunt similare cauzelor de deficit de fier la adulți. În primul rând este vorba de

pierderi crescute de fier prin sângerări şi de dereglarea absorbţiei fierului (tabelul 5).

Din cele expuse devine clar, că la copii deficitul de fier rar este cauzat de un singur factor. Cei mai frecvenţi factori care contribuie la dezvoltarea deficitului de fier la copii sunt creşterea accelerată, aportul exogen insuficient al fierului şi pierderile de sânge. În multe cazuri aceşti trei factori contribuie în comun la deficitul de fier. Însă de primă importanţă sunt creşterea rapidă a organismului şi dieta săracă în fier. Apogeul vârstelor pentru manifestarea deficitului de fier corespunde perioadelor de creştere rapidă a copilului.

Tabelul 5

Cauzele deficitului de fier la copii

I. Insuficienţa rezervelor de fier constituite prenatal

- prematuritate
- gemelaritate
- carenţa de fier profundă şi de lungă durată la mamă
- multiparitate cu intervalul dintre sarcini mai mic de 2 ani-transfuzie feto-maternă şi feto-placentară
- transfuzie feto-fetală de la fătul donor
- melenă intrauterină
- dereglarea circulaţiei placentare, insuficienţă placentară (gestoze, patologii somatice şi infecţioase, etc.)

II. Perioada intranatală

- hemoragii intranatale ca rezultat al anomaliilor de dezvoltare a placentei şi vaselor cordonului, al decolării placentei şi al placentei previa
- hemoragii intranatale ca rezultat al traumatismului la naştere
- naştere prin operaţie cezariană
- ligatura precoce a cordonului ombilical

III. Perioada neonatală

- cerinţe fiziologice în fier cauzate de creşterea rapidă a volumului de sânge şi a masei corpului la copiii de vârsta până la un an care depăşesc posibilităţile de absorbţie a fierului
- alimentaţie artificială, îndeosebi cu lapte de vacă care conţine puţin fier şi provoacă enteropatie exsudativă cu dereglarea absorbţiei şi pierderi de sânge intestinale

– diversificare tardivă și/sau incorectă, predominant cu produse lactofăinoase

IV. Vârsta preșcolară și preadolescență

– alimentare preponderent cu lactate și produse vegetale
– sângerări cronice (vezi mai jos)
– dereglarea absorbției fierului (vezi mai jos)

V. Perioada de adolescență

– necesarul sporit de fier cauzat de creștrea accelerată
– pierderile menstruale la fete
– aportul exogen insuficient de fier

VI. Pierderi crescute de fier
(pot fi depistate începând cu perioada neonatală)

1. Sângerări gastrointestinale
– varice esofagiene
– hernie hiatală
– ulcer gastric și duodenal
– gastrită erozivă, medicamentoasă (aspirina, remediile antiinflamatoare nesteroidiene)
– tumori ale intestinului subțire (limfom malign, leiomiom, polipi adenomatoși)
– diverticuloza intestinului subțire și a intestinului gros
– diverticulul Meckel
– boala Crohn
– colita ulceroasă
– verminoza intestinală
– teleangiectazie ereditară (boala Rendu-Osler) și alte vasopatii
– endometrioza intestinală
2. Sângerări nazale (epistaxis recurent)
3. Sângerări pulmonare (hemosideroza pulmonară, sindromul Goodpasture)
4. Sângerări renale (sindroame hematurice recurente)
5. Recoltări de sânge repetate și abundente
6. Hemoglobinurie
7. Tulburări de hemostază
8. Pierderi menstruale abundente la adolescente

VII. Dereglarea absorbției fierului

– rezecția stomacului
– rezecția vastă a segmentului proximal al intestinului subțire
– enterita cronică
– sindromul de malabsorbție
– hipo-atransferinemia

Este important de cunoscut că există inhibitori și promotori ai absorbției fierului (tabelul 6). Unul dintre cei mai puternici promotori de absorbție a fierului este acidul ascorbic, care intră în componența legumelor și fructelor proaspete. Accelerează absorbția fierului, de asemenea, așa produse fermentate ca chefirul și varza murată. Cei mai semnificativi inhibitori de absorbție a fierului sunt fitatele și polifenolul, care formează săruri insolubile ale fierului și în așa mod acesta nu poate fi absorbit. Astfel de compuși conțin toate soiurile de ceai, cafea, cacao. Ceaiul conține polifenolul tanina, care inhibă absorbția fierului. Este stabilit, că sub acțiunea ceaiului absorbția fierului din produsele alimentare se micșorează cu 62% față de apă. În legătură cu aceasta se fac încercări de a folosi ceaiul în tratamentul supraîncărcării organismului cu fier.

Tabelul 6

Compușii din produsele alimentare care inhibă (-) sau accelerează (+) absorbția fierului

Produsele	**Gradul de influență**	**Substanța activă**
Inhibitorii Produse boboase și porumbul	---	Fitate
Ceai	---	Polifenol
Lapte, brânză	---	Calciu + fosfate
Spanac	-	Polifenol, acid oxalinic
Ou	-	Fosfoproteină, albumină
Promotorii Ficatul, carnea, peștele	+++	"Factorul cărnii"
Merele, portocalele	+++	Vitamina C
Prunele, bananele, perele	++	Vitamina C
Conopida	++	Vitamina C
Roșiile, ardeiul, castraveții	+	Vitamina C
Morcovul, cartoful, sfecla, bostanul	++/+	Acidul citric, acidul de malic
Chefirul, varza murată	++	Acizi

Din Recomandările metodice pentru partea Europeană a OMS cu accent deosebit pentru Republicile din ex - URSS datele despre inhibitori și promotori trebuie luate în considerare atât în determinarea factorilor etiologici ai anemiei fierodeficitare, cât și în recomandările dietetice în profilaxia și tratamentul deficitului de fier.

Patogenie. Deficitul de fier la copii ca și la adulți se instalează lent. El variază de la micșorarea conținutului de fier în depozit până la dezvoltarea anemiei. La început starea fierodeficitară este ocultă clinic (fără manifestări clinice). Deficitul de fier se depistează numai prin investigarea feritinei care va fi scăzută (deficitul de fier prelatent). În această perioadă conținutul fierului seric și al hemoglobinei este normal. Ulterior, pe măsura aprofundării deficitului de fier se micșorează și conținutul fierului seric (deficitul de fier latent), dar conținutul hemoglobinei este la nivelul limitei de jos a normei. Reducerea de mai departe a conținutului fierului are ca urmare și dezvoltarea anemiei fierodeficitare. În așa mod se dezvoltă sindromul anemic.

Depleția de fier din rezervele tisulare are ca urmare micșorarea activității enzimelor ce conțin fier (catalaza, succinat dehidrogenaza, monoaminoxidaza etc.) cu dezvoltarea tulburărilor metabolice și funcționale celulare la nivelul diferitelor organe și sisteme. De rând cu sindromul anemic, vor fi tulburări digestive, cutaneomucoase, cardiace, imunologice (vezi patogenia anemiilor fierodeficitare), ca rezultat al deficitului de fier în țesuturi și enzime. Simptomele determinate de aceste modificări formează sindromul de sideropenie specific pentru anemia fierodeficitară.

Tabloul clinic. Manifestările clinice ale anemiei fierodeficitare la copii sunt similare simptomelor care se depistează și la adulți. Ele includ sindromul anemic și cel sideropenic.

Sindromul anemic se manifestă prin paloare, oboseală, iritabilitate, instabilitate psihomotorie, dispnee la efort fizic, palpitații. În majoritatea cazurilor deficitul de fier se dezvoltă insidios. Progresarea lentă a palidității rămâne neobservată de pacient și membrii familiei. Copilul bolnav timp îndelungat rămâne compensat, conținutul redus al hemoglobinei este bine tolerat.

Modificările tisulare (sindromul sideropenic) se manifestă prin apariția gustului perverit: copiii mănâncă pământ (geofagie), pastă de dinți, cretă, lut, aluat, carne crudă etc. Se observă modificări cutanate și mucoase, exprimate prin displazie unghială, glosită, stomatită angulară, disfagie sideropenică (sinrdomul Plummer-Vinson), disconfort abdominal după masă.

Copiii suferinzi de anemie fierodeficitară rămân în creştere, îndeosebi ponderală. Sunt reduse performanțele fizice. Diminuiază atenția şi memoria.

Modificările cardiovasculare se manifestă prin tahicardie, majorarea limitelor matităţii relative cardiace, prezența suflului sistolic.

În 10-15% din cazuri se depistează o splenomegalie moderată de consistență moale-elastică. Cauza splenomegaliei rămâne neexplicabilă, histologic fără modificări. Normalizarea dimensiunilor splinei în procesul tratamentului cu preparate de fier confirmă fără îndoială originea sideropenică a splenomegaliei. Rareori se poate dezvolta şi un sindrom febril sau subfebril cu mecanismul de apariție neprecizat. El la fel dispare după fieroterapie.

Se comunică şi date despre un deficit imun, din care cauză copiii bolnavi de anemie fierodeficitară mai frecvent suportă infecții respiratorii.

Investigații de laborator. Pentru confirmarea diagnosticului de anemie fierodeficitară în primul rând se efectuează analiza sângelui periferic. La interpretarea rezultatelor acestei analize trebuie să se țină cont de perioada de dezvoltare a copilului, deoarece numărul de eritrocite şi conținutul hemoglobinei variază considerabil în funcție de vârstă. Copilul se naşte având conținutul hemoglobinei înalt (200-210 g/l) şi numărul mare de eritrocite ($6{,}0 \times 10^{12}$/l). La copiii născuți prematuri indicii sângelui roşu sunt mai mici cu 15-20% față de cei născuți în termen. Imediat după naştere creşte saturarea arterială cu oxigen datorită accesului la oxigen prin plămâni, ceea ce are ca urmare micşorarea formării eritropoietinei şi respectiv reducerea ratei eritropoiezei. Celulele eritroide în măduva oaselor scad de la 30% la naştere până la 10% în timp de o săptămână. În sângele periferic aceste modificări se reflectă prin dispariția celulelor sângelui roşu cu nucleu (eritrocariocite) şi prin micşorarea numărului de reticulocite. Această supresie a eritropoiezei în asociație cu majorarea volumului sanguin conduce la micşorarea în continuare a hemoglobinei până la nivelul minim de 110 g/l la vârsta de 2-3 luni. Ulterior, conținutul hemoglobinei începe să crească, însă în legătură cu prelungirea majorării volumului de sânge a copilului valorile hemoglobinei şi numărul de eritrocite rămân joase (Hb 110 g/l, eritrocite mai puțin de $4{,}0 \times 10^{12}$/l). Numai după 2 ani de viață se începe o tendință permanentă de creştere a hemoglobinei care la vârsta de 6 ani atinge 120 g/l. Conform recomandărilor OMS (1989) limita de jos a normei pen-

tru hemoglobină constituie 110 g/l la copiii de vârsta până la 6 ani şi 120 g/l la cei după vârsta de 6 ani. Însă aceste valori nu sunt recunoscute de toţi autorii. De exemplu, Ю.Е.Малаховский (1981) consideră că nivelul hemoglobinei pentru copiii până la 6 ani este de 120 g/l, pentru cei mai în vârstă de 6 ani el depăşeşte 130 g/l.

Modificările morfologice ale eritrocitelor nu au particularităţi faţă de cele care se depistează în cazurile de anemie fierodeficitară la adulţi. Eritrocitele sunt comparativ mici (microcite), hipocrome. Se observă şi anulocite (eritrocite cu aspect inelar). Numărul reticulocitelor este normal, rareori scăzut sau puţin majorat. Numărul de leucocite şi formula leucocitară sunt fără devieri. Aproximativ în 30% din cazuri poate fi trombocitoză.

Măduva oaselor se caracterizează prin hiperplazie moderată din contul eritrocariocitelor cu apariţia eritrocariocitelor feriprive (mici, cu contur neregulat, zdrenţuit) şi cu aspecte de diseritropoieză (cariorexis, fragmentare nucleară).

În stabilirea diagnosticului de anemie fierodeficitară sunt importante investigaţiile ce caracterizează metabolismul fierului în organism. De menţionat, că există metode de laborator care permit să apreciem gradul de deficit de fier nu numai în circulaţia sanguină, dar şi la nivelul depozitului (rezervelor) de fier în ţesuturi. Indicii care caracterizează metabolismul fierului sunt: fierul seric, capacitatea totală de fixare a fierului, capacitatea latentă de fixare a fierului, coeficientul de saturare a transferinei, nivelul feritinei.

Conţinutul fierului seric în normă la nou-născuţi variază în limitele 5,0-19,3 μmol/l, la copiii mai în vârstă de o lună constituie 10,6-33,6 μmol/l. În caz de anemie fierodeficitară conţinutul fierului seric este redus, iar capacitatea totală de fixare a fierului (norma 40,6-62,5 μmol/l) şi capacitatea latentă de fixare a fierului (norma nu mai puţin de 47 μmol/l) sunt majorate. Coeficientul de saturare a transferinei se micşorează (în normă nu mai mic de 17%).

Informativă în caracteristica rezervelor de fier în ţesuturi este determinarea feritinei. A fost deja menţionat că o cantitate mică de feritină circulă în sânge şi corelează strict cu rezervele de fier în ţesuturi, unde acest microelement se află preponderent în formă de feritină. Conţinutul feritinei în ser variază în funcţie de vârstă, însă în toate grupele de vârstă rezervele de fier în organism se consideră epuizate, dacă nivelul feritinei este mai jos de 10-12 μg/l (OMS,1989).

Sideroblaştii scăzuţi sub 10% (norma 30-40%) la fel confirmă rezervele joase ale fierului în organism.

A fost studiat şi la copii testul cu desferal. Conform datelor publicate de Бабаш Г.В. cu coaut. (1980), testul cu desferal la copii are următorii indici:

– la nou născuţi în termen - 0,164 ± 0,019 mg/24 ore;
– la nou născuţi prematur - 0,092 ± 0,014 mg/24 ore;
– la copiii în vârstă până la 4 ani - 0,41 ± 0,03 mg/24 ore;
– la copiii în vârstă de 5-6 ani - 0,57 ± 0,09 mg/24 ore;
– la copiii în vârstă de 7-11 ani - 0,71 ± 0,05 mg/24 ore;
– la copiii în vârstă de 12 ani şi mai mult - 0,73 ± 0,07 mg/24 ore.

Determinarea feritinei permite de a diagnostica deficitul prelatent de fier.

Diagnosticul pozitiv. Diagnosticul definitiv de anemie fierodeficitară se confirmă pe baza prezenţei sindromului de sideropenie, anemiei microcitare hipocrome, reducerii conţinutului fierului seric şi a feritinei, majorării capacităţii latente şi totale de fixare a fierului, micşorării coeficientului de saturare a transferinei. La stabilirea diagnosticului contribuie şi depistarea factorului etiologic, care provoacă deficit de fier.

În cazurile când datele de laborator nu se includ clar, în diagnosticul de anemie fierodeficitară se foloseşte tratamentul de probă cu preparate de fier. Majorarea conţinutului hemoglobinei cu 10-20 g/l în timp de 3-4 săptămâni poate fi acceptată ca deficit de fier evident până la tratament. Această metodă este considerată ca "Standardul de aur" ("gold standard"), cu care pot fi apreciate alte teste de diagnostic. Metoda este deosebit de avantajoasă pentru copii.

Diagnosticul diferenţial. Anemia fierodeficitară la copii trebuie diferenţiată de alte anemii la care se denotă hipocromia eritrocitelor - boala Marchiafava-Micheli, talasemia, anemiile sideroacrestice, anemiile inflamatorii (vezi pagina 35).

Tratament. Tratamentul anemiei fierodeficitare la pacienţii de toate vârstele are scopul de a normaliza conţinutul hemoglobinei şi de a crea rezerve de fier în ţesuturile organismului.

La copii se folosesc aceleaşi principii generale de tratament al anemiei fierodeficitare ca şi la adulţi. În primul rând, e necesar de a conştientiza, că dieta în tratamentul anemiei fierodeficitare atât la copii cât şi la persoanele în vârstă are o importanţă redusă. Anemia fierodeficitară nu poate fi vindecată cu produse alimentare, deoarece este bine cunoscut că din ele în 24 de ore se absorb cel mult 2 mg de fier. Nu trebuie de recomandat carne

crudă din care de asemenea se vor asimila doar 2 mg de fier în zi. Mai mult decât atât s-a dovedit că fierul este termostabil și niciodată nu este rațional de a folosi carne crudă care prezintă pericol de invazii helmintice și infecții salmonelozice. Copiii în vârstă până la un an se alimentează preponderent cu lactate care conțin puțin fier și nu pot acoperi necesitățile în fier în această perioadă de creștere accelerată a masei corpului.

Se supraapreciază utilizarea fructelor și sucurilor, însă ele sunt sărace în fier. Utilizarea lor poate fi argumentată prin conținutul sporit al acidului ascorbic, care intensifică absorbția fierului din produsele alimentare, dar cantitatea de fier absorbită și în acest caz nu va depăși 2 mg în 24 de ore.

Așadar, dieta calitativă pentru vârsta respectivă a copilului va lichida numai factorul nutrițional care în asociere cu alte cauze contribuie la dezvoltarea deficitului de fier, dar nu va vindeca pacientul cu anemie fierodeficitară.

Anemia fierodeficitară, după cum am menționat, și la copii se dezvoltă lent cu adaptarea organismului la conținutul jos al hemoglobinei și nu necesită tratament de urgență cu includerea transfuziilor de masă eritrocitară, care reprezintă pericol de transmitere a hepatitei virale, SIDA, luesului, citomegalovirușilor etc.

Este dovedit că în cazurile de anemii cu evoluție cronică în eritrocite crește cantitatea de 2,3-difosfoglicerat ce contribuie la micșorarea afinității hemoglobinei pentru oxigen și ca urmare sporește eliminarea oxigenului din eritrocite la nivelul țesuturilor. În afară de aceasta în caz de anemie hematocritul este mai mic și ușurează circulația eritrocitelor prin capilare, unde are loc schimbul de gaze. Accelerația circulației sanguine (tahicardia), de asemenea, compensează asigurarea țesuturilor cu oxigen. Prin aceste mecanisme de compensare organismul, având un număr mai mic de eritrocite, își asigură cerințele sale în oxigen.

Dacă copilul cu anemie fierodeficitară nu este în stare de precomă sau comă anemică, atunci nici conținutul hemoglobinei de 30 g/l nu este o indicație pentru hemotransfuzie, deoarece el se va vindeca cu preparatele de fier. Noi nu tratăm conținutul hemoglobinei, dar pacientul. Numai în cazurile de necesitate a unei intervenții chirurgicale de urgență conținutul jos al hemoglobinei va fi indicație pentru hemotransfuzie.

Metoda principală de tratament al anemiei fierodeficitare constă în administrarea preparatelor care conțin fier bivalent. Din ele se poate absorbi de 15-20 de ori mai mult fier decât din

produsele alimentare. Tratamentul trebuie efectuat cu preparate administrate pe cale orală. Fierul cel mai bine se absoarbe fiind administrat pe stomacul gol. Doza zilnică se recomandă să fie împărţită în 2 prize. Intoleranţa la copii a preparatelor de fier se întâlneşte foarte rar. Dacă preparatele de fier sunt suportate rău, doza se reduce ori se administrează în timpul mesei, ameliorându-se astfel toleranţa.

Fieroterapia per orală nu este însoţită de complicaţii, cu excepţia intoleranţei, care provoacă la unii bolnavi greaţă, vomă. Fiind prescrise greşit (când deficitul de fier în organism nu se atestă), preparatele de fier sunt absorbite în măsură limitată şi nu provoacă supradozare chiar şi la administrarea lor îndelungată, fapt inevitabil la folosirea lor intravenoasă sau intramusculară. Calea parenterală de fieroterapie nu este raţională, deoarece eficacitatea tratamentului nu este nici mai înaltă şi nici mai rapidă. În afară de aceasta folosirea intramusculară ori intravenoasă a preparatelor de fier deseori provoacă reacţii alergice, în unele cazuri şoc. În locurile injecţiilor intramusculare timp îndelungat se păstrează infiltrate. Au fost publicate cazuri de dezvoltare a sarcomului în aceste locuri. În prezent la fieroterapia parenterală se recurge extrem de rar. Poate fi argumentată o singură indicaţie pentru administrarea parenterală a preparatelor de fier. Este vorba de cazurile de malabsorbţie care sunt excepţionale. Considerăm ca indicaţiile preparatelor de fier parenteral trebuie să fie determinate de hematolog.

Aşadar, fieroterapia este unicul tratament eficace, calea de elecţie de folosire fiind cea orală.

În prezent există multe medicamente care conţin fier bivalent - Sorbifer, Hemofer, Sulfat de fier, Tardiferon, Ferroplex, Ferrogradumet, Totema etc.

Doza curativă pentru copii este de 5 mg/kg/zi, însă ea poate varia de la 3 până la 6 mg/kg/zi. Pentru copiii nou-născuţi şi pentru cei până la vârsta de 3 ani se folosesc preparate de fier lichide (Hemofer, Totema, Ranferon), deoarece ele pot fi corect dozate şi uşor primite de copii. În instrucţiunile acestor preparate este arătată cantitatea de fier bivalent într-un ml. Este cunoscut numărul de picături în 1 ml şi conţinutul fierului într-o picătură. De exemplu, 1 ml de Hemofer comţine 44 mg fier bivalent. Numărul de picături în 1 ml este 30. Aşadar, o picătură conţine 1,5 mg fier bivalent. Cunoscând masa corpului copilului determinăm doza în zi, apoi calculăm câte picături de preparat sunt necesare pentru a acoperi doza zilnică. La fel se dozează şi

celelalte preparate de fier lichid.

În tratamentul anemiei la nou-născuții prematuri a fost folosită cu eficacitate și eritropoietina recombinantă umană (Eprex de la firma Iansen Silag). Hemotransfuziile au fost necesare la 11,5% din copii care au primit Eprex, pe când în grupa de control hemotransfuzii au necesitat 43,1% din copii.

De la preparatele de fier lichide se pot înnegri dinții. Acest efect advers poate fi minimalizat prin administrarea soluției cu picătura care trebuie să nimerească în partea posterioară (la rădăcină) a limbii.

La copiii în vârstă de la 3 ani până la 8 ani este bine tolerat Ferroplexul - câte 1 pastilă de 2 ori/zi, doza fierului într-o pastilă fiind mai mică decât în celelalte preparate și corespunde copiilor de această vârstă.

După vârsta de 8 ani se administrează preparate utilizate pentru adulți și în aceeași doză (câte 1 pastilă de 2 ori/zi). Experiența acumulată în clinica noastră ne permite să menționăm că din preparatele de fier folosite în practica medicală la etapa actuală cel mai bine este suportat și asigură o eficacitate înaltă și mai rapidă Sorbiferul. El trebuie administrat câte 1 pastilă dimineața și seara - cu 30-40 minute până la masă, cu jumătate de pahar (100 ml) de apă (nu minerală) sau suc. Nu se recomandă de a folosi în loc de apă ceai, cafea, lapte din cauza inhibării de absorbție a fierului.

Durata tratamentului variază de la 2 până la 4-6 luni și depinde de severitatea anemiei la începutul tratamentului. De regulă, tratamentul se prelungește până la normalizarea conținutului hemoglobinei și 3-4 luni după aceasta în scopul creării depozitului de fier necesar în țesuturile organismului. După acest tratament la adolescente, având în vedere prezența factorului de pierderi menstruale, trebuie să se efectueze profilaxia recidivei anemiei fierodeficitare prin administrarea preparatelor de fier (același sorbifer) câte 1 pastilă de 2 ori în săptămână pe parcursul întregii perioade de adolescență.

Tratamentul de menținere cu preparate de fier se recomandă la toate vârstele copilului în cazurile când nu poate fi lichidată cauza dezvoltării deficitului de fier.

Profilaxie. Profilaxia deficitului de fier trebuie efectuată la toate etapele de dezvoltare a copilului în conformitate cu factorii de risc de apariție a deficitului de fier în fiecare perioadă a vieții. În perioada prenatală una din cele mai frecvente cauze de deficit de fier este deficitul de fier la mamă. Profilaxia anemiei

fierodeficitare la gravide previne și dezvoltarea deficitului de fier la viitorul copil. Rezervele de fier la un nou-născut pot fi optimizate prin asigurarea suficientă a conținutului fierului la mamă în timpul sarcinii. În acest aspect importantă este folosirea pe tot parcursul sarcinii, începând cu săptămâna a 12-a, a preparatelor de fier în doză curativă. O influență pozitivă în prevenirea deficitului de fier la gravide, respectiv și la făt, are micșorarea numărului de gravidit判i și majorarea intervalului dintre gravidit判i până la 2,5-3 ani.

Contribuie la insuficiența rezervelor de fier prenatală prematuritatea, gemelaritatea, transfuziile feto-materne, feto-placentare, feto-fetale de la fătul donator, melena intrauterină. Nou-născuții în aceste cazuri vor prezenta o grupă de risc de anemizare și vor necesita profilaxia deficitului de fier.

În perioada intranatală pot avea loc hemoragii intranatale ca rezultat al anomaliilor de dezvoltare a placentei, al decolării placentei, hemoragii intranatale cauzate de traumatism la naștere, ligatura precoce a cordonului ombilical, naștere prin operația cezariană. Ligatura cordonului ombilical după oprirea pulsației contribuie la creșterea "capitalului" de fier al nou-născutului cu 40-50 mg.

După cum a fost menționat, rezervele de fier acumulate prenatal sunt suficiente pentru primele 4-6 luni de viață a copilului. Din această cauză de la vârsta de 4 luni se recomandă profilaxia deficitului de fier, folosind preparate de fier lichide în doză de 2 mg/kg/zi până la vârsta de 3 ani. Profilaxia deficitului de fier la nou-născuții prematuri trebuie începută de la vârsta de 2 luni în doză curativă (5 mg fier la kg/zi).

Fortificarea produselor făinoase cu fier bivalent puțin contribuie la prevenirea deficitului de fier, deoarece copiii consumă puține produse făinoase.

Pentru nou-născuți una din cele mai bune metode de profilaxie a deficitului de fier este alimentarea cu sân și evitarea alimentării cu lapte de vacă. Deja a fost menționat că fierul din laptele mamei se absoarbe mai bine. Din laptele mamei se absoarbe aproximativ 50% din fier, pe când din laptele de vacă se absoarb numai 10% din fierul total. În afară de aceasta, laptele de vacă nemodificat provoacă enteropatie cu sângerare ocultă, contribuind astfel la apariția deficitului de fier. Dacă copilul nu este alimentat cu laptele mamei, atunci trebuie de fortificat alimentarea cu ioni de fier.

De menționat, că și alimentarea corectă a sugarului după vârsta de 6 luni nu asigură necesitățile crescute în fier ale organismului, fapt ce argumentează profilaxia medicamentoasă a

deficitului de fier.

La vârsta de 3-8 ani profilaxia deficitului de fier se realizează prin alimentare calitativă cu folosirea produselor bogate în fier (carne).

În perioada de adolescență fetele, începând cu apariția pierderilor menstruale de sânge, în unele cazuri abundente, de rând cu alimentarea corectă, trebuie să primească în scop de profilaxie a deficitului de fier preparate de fier (Sorbifer) câte 1pastilă de 2 ori pe săptămână.

Profilaxia deficitului de fier la copii va contribui la reducerea esențială a anemiei fierodeficitare și la adulți, care deseori ajung la această vârstă fiind anemizați din copilărie.

Anemiile megaloblastice

Anemiile megaloblastice sunt rezultatul formării ineficiente a eritrocitelor prin dereglarea multiplicării (diviziunii) eritrocariocitelor în măduva oaselor din cauza sintezei scăzute a acizilor nucleici (predominant ADN). Aceste anemii sunt descrise și sub denumirea de "anemii prin dereglarea sintezei acizilor nucleici (ADN și ARN)". Sinteza redusă a acizilor nucleici este cauzată de deficitul vitaminei B_{12} sau de deficitul de acid folic. În aceste condiții suferă maturația nucleului eritrocariocitelor, ce conduce la o disociere în dezvoltarea nucleului și citoplasmei - la asincronism nucleo-citoplasmatic de maturație. Citoplasma se hemoglobinizează, iar nucleul prin structura cromatinei rămâne mai "tânăr". Ca urmare a întârzierii dezvoltării nucleului, eritrocariocitele se măresc în dimensiuni, de unde provine denumirea de megaloblast, termen care include și modificările structurale nominalizate ale celulei. Multe din aceste celule nu ating stadiul de eritrocit și se distrug în măduva oaselor, contribuind astfel la ineficiența hemopoiezei. Asincronismul nucleo-citoplasmatic al eritrocariocitelor în măduva oaselor este un semn morfologic de bază utilizat în stabilirea diagnosticului de anemie megaloblastică.

Modificări morfologice survin, de asemenea, în seria granulocitară și megacariocitară. În punctatul măduvei oaselor se depistează metamielocite și neutrofile nesegmentate gigante. În sângele periferic este moderat micșorat numărul de leucocite și trombocite.

Deosebim două unități nozologice principale din grupa anemiilor megaloblastice - anemia B_{12}-deficitară și anemia prin deficit de acid folic.

Anemia B_{12}-deficitară

Anemia B_{12}-deficitară are o incidență mult mai joasă decât cea fierodeficitară. Ea se dezvoltă preponderent după vârsta de 40-50 ani și foarte rar afectează persoanele până la 30 de ani. Nu se exclude că această anemie se întâlnește mai frecvent decât noi o înregistrăm. Probabil, ea nu este diagnosticată în toate cazurile, de aceea că medicii, deseori fără a preciza diagnosticul, administrează "tratament antianemic" cu folosirea și a vitaminei B_{12}, care după prima injecție transformă hemopoieza megaloblastică în normoblastică și în așa fel dispare criteriul de bază de stabilire a diagnosticului de anemie prin deficitul de vitamina B_{12}.

Această maladie pentru prima dată a fost descrisă de Addison în anul 1855 și de Biermer în anul 1868. De aici și provine denumirea de anemia Addison-Biermer. În anul 1872 Biermer a propus ca anemia în cauză să fie numită "anemie pernicioasă", dat fiind faptul că ea era incurabilă.

La începutul anului 1920, G.H.Whipple a studiat influența diferitelor organe asupra evoluției anemiei la câini, care au fost supuși exfuziilor de sânge. El a stabilit, că la animalele, care au fost alimentate cu ficat, restabilirea hemopoiezei avea loc mai repede decât la grupa de control. Bazându-se pe aceste date, G.R.Minot și W.P.Murphy au hotărât să folosească ficat crud în tratamentul diferitelor forme de anemii și au constatat rezultate pozitive la pacienții cu anemie pernicioasă.

În anul 1929 a fost publicată lucrarea clasică a lui W.B.Castle, în care s-a demonstrat că, carnea prelucrată cu suc gastric uman acționează pozitiv în anemia pernicioasă, pe când carnea fără suc gastric și sucul gastric fără carne nu aveau eficacitate. W.B.Castle a presupus că, carnea conține o anumită substanță, pe care a numit-o factorul extrinsec, iar în sucul gastric este o altă substanță, pe care a numit-o factorul intrinsec. W.B.Castle considera, că ambele substanțe se unesc și ulterior se depun în ficat. De aceea folosirea ficatului în alimentare asigură eficacitate.

Ulterior au fost efectuate cercetări în scopul concretizării originii factorilor intrinsec și extrinsec. În anul 1948, Lester Smith, în Anglia, și Rickes cu colaboratorii, în SUA, au dovedit că factorul extrinsec nu este altceva decât vitamina B_{12}, pe care ei au obținut-o din ficat crud. Mai târziu a fost descoperit și factorul intrinsec. În lucrările lui Glass și colaboratorii săi (1956),

precum și ale lui Grasbeck și colaboratorii săi (1966) a fost dovedit că factorul intrinsec este o glicoproteină (gastromucoproteină), produsă de celulele parietale ale mucoasei din partea fundală a stomacului. Dat fiind faptul că Castle primul a prezis existența factorului intrinsec, ultimul a fost numit factorul Castle.

Etiologie. Vitamina B_{12} se află în produsele animaliere - carne, ouă, lapte. Este termostabilă, la fierbere nu se distruge. Din această cauză decade necesitatea de folosire a ficatului neprelucrat termic. Organismul omului matur conține 3-5 mg de vitamina B_{12}. Zilnic se consumă 3-5 µkg. Pornind de la aceste date, s-a stabilit că pentru istovirea rezervelor vitaminei B_{12} în cazurile de întrerupere a pătrunderii ei în organism sunt necesari 3-6 ani, în unele cazuri chiar și 12 ani. Așadar, nicidecum cerințele crescute în timpul gravidității (40 de săptămâni) nu pot provoca deficit al vitaminei B_{12}. S-a stabilit că un caz de anemie B_{12}-deficitară se înregistrează la 25000 de gravide. Și în acest caz, probabil, anemia B_{12}-deficitară coincide cu graviditatea, dar nu este cauzată de sarcină. Nu duce la deficit al vitaminei B_{12} nici necesitatea sporită în perioada de creștere accelerată la adolescenți. Foarte rar se dezvoltă această anemie și la copiii în vârstă până la un an, deoarece rezervele de vitamina B_{12} acumulate în organismul copilului în timpul sarcinii sunt suficiente pe 2-3 ani de viață.

Observăm, că în privința acestor factori etiologici anemia prin deficitul vitaminei B_{12} diferă mult de anemia fierodeficitară.

Deficitul alimentar al vitaminei B_{12} se dezvoltă la persoanele care respectă o dietă strict vegetariană. În produsele vegetale vitamina B_{12} lipsește. La aceste persoane deficitul vitaminei B_{12} se dezvoltă peste un timp îndelungat, ceea ce se explică nu numai prin rezervele comparativ mari ale vitaminei B_{12} față de consumul ei redus, dar și prin aceea că vitamina B_{12} în normă se elimină în cantități mari cu bila și din nou aproape toată se reabsoarbe. În duoden ea se întâlnește și se conjugă cu factorul Castle și se reabsoarbe.

Nu există cauze de pierdere crescută a vitaminei B_{12} spre deosebire de anemia fierodeficitară, care în 75-80% din cazuri este rezultatul pierderii fierului prin hemoragii cronice.

În majoritatea cazurilor deficitul vitaminei B_{12} este rezultatul dereglării absorbției acestei vitamine în tractul digestiv. Pentru a înțelege cauzele de dereglare a absorbției vitaminei B_{12} e necesar de a cunoaște cum se realizează în normă absorbția ei.

În produsele alimentare vitamina B_{12} este conjugată cu proteine. În stomac sub acțiunea enzimelor proteolitice și a acidului chlorhidric, vitamina B_{12} devine liberă. Digestia peptică și pH jos prezintă o condiție esențială de eliberare a vitaminei B_{12} din produsele alimentare animaliere, ce are semnificație clinică pentru persoanele în vârstă de 70-80 de ani, la care frecvent (25-50%) se înregistrează achlorhidrie. La aceste persoane neadecvat se eliberează vitamina B_{12} din produsele alimentare proteice și ca rezultat va fi o cantitate mai mică de vitamina B_{12} pentru absorbție. Disociația slabă a vitaminei B_{12} poate fi o cauză de deficit al acestei vitamine. Sucul gastric conține două proteine - factorul intrinsec și proteina "R" (numită de asemenea și haptocorrin). Proteina R este prezentă și în salivă. Denumirea de proteina R provine de la cuvântul englez "rapid" și reflectă mobilitatea electroforetică mai rapidă în comparație cu factorul intrinsec. În prezent este dovedit că în stomac vitamina B_{12} nu se unește cu factorul Castle cum se considera la început. Ea se conjugă cu proteina R, deoarece afinitatea acestei proteine față de vitamina B_{12} este de 50 de ori mai mare decât cea a factorului intrinsec. Nici proteina R, nici factorul intrinsec nu se supun digestiei de către pepsină și acidul clorhidric. Însă în duoden, sub acțiunea enzimelor proteolitice pancreatice, proteina R suferă schimbări ce duc la eliberarea vitaminei B_{12}, care se unește cu factorul intrinsec rezistent față de aceste enzime. Complexul format din vitamina B_{12} și factorul intrinsec ajunge în partea distală a ileonului, unde celulele epiteliale au pe membrana lor receptori specifici de fixare a complexului factorul intrinsec + vitamina B_{12}. Astfel de receptori se află spre partea distală a intestinului subțire, care constituie 60% din tot intestinul subțire, dar în partea distală a ileonului cantitatea lor este cea mai mare. Fără acești receptori vitamina B_{12} nu se absoarbe. S-a dovedit că factorul Castle nu se absoarbe, el rămâne în intestin. Importanța acestuia constă în protejarea vitaminei B_{12} de microorganismele din intestinul subțire. Flora microbiană nu poate consuma vitamina B_{12}, dacă ea este conjugată cu factorul intrinsec. La nivelul mucoasei intestinului vitamina B_{12} se eliberează de factorul intrinsec și se conjugă cu alt acceptor de origine proteică, care contribuie la pătrunderea vitaminei B_{12} în celulele epiteliale ale mucoasei. Prin urmare, factorul intrinsec e necesar nu pentru formarea unei substanțe hemopoietice, dar pentru absorbția vitaminei B_{12}. Cu contribuția factorului intrinsec se absoarbe aproape toată vitamina B_{12} ce

există în produsele alimentare, pe când fără factorul intrinsec se absoarbe numai 1% al acestei vitamine, restul fiind consumată de flora microbiană din intestinul subțire. După absorbție vitamina B_{12} se conjugă cu proteina transcobalamina II (din fracția alfa-I a globulinelor), care transportă vitamina B_{12} la celulele organismului.

Cunoscînd aceste date, va fi ușor de înțeles cauzele de dereglare a absorbției vitaminei B_{12}. Cea mai frecventă cauză constă în dereglarea secreției factorului Castle de către celulele parietale ale mucoasei din sectorul fundal al stomacului, ce are loc în cazurile de atrofie a mucoasei în acest sector. Atrofia mucoasei mai frecvent se dezvoltă la pacienții cu gastrita "A" (autoimună). Când se vorbește despre anemia Addison-Biermer se are în vedere anemia B_{12}-deficitară ca rezultat al atrofiei mucoasei stomacului.

În ultimii ani tot mai mult predomină concepția autoimună despre originea atrofiei mucoasei stomacului la acești pacienți. Se consideră că are loc formarea anticorpilor împotriva membranei celulelor parietale, care provoacă atrofia acestor celule cu achlorhidrie și cu pierderea funcției de secreție a factorului intrinsec. Se presupune că poate avea loc și formarea anticorpilor împotriva factorului intrinsec, din care cauză el nu se conjugă cu vitamina B_{12}. Așadar, anticorpii la forma autoimună se pot dezvolta la diferite niveluri.

Există și un deficit ereditar al factorului intrinsec. În aceste cazuri factorul intrinsec în sucul gastric nu se depistează, mucoasa stomacului funcțional și morfologic fiind normală. Foarte rar factorul intrinsec are o structură anormală, din care cauză pierde capacitatea de a se conjuga cu vitamina B_{12} și de a se fixa pe receptorii enterocitelor din ileon, dereglând astfel absorbția vitaminei B_{12}.

Factorul Castle nu se produce și în cazurile de arsuri cu substanțe chimice ale mucoasei stomacului. Consumarea băuturilor alcoolice tari, îndeosebi a spirtului nediluat, de asemenea afectează mucoasa stomacului cu dezvoltarea schimbărilor caracteristice pentru arsuri. Tumorile, polipoza în partea fundală a stomacului dereglează secreția factorului intrinsec. Acest factor nu se va produce la pacienți după gastrectomie și rezecție subtotală a stomacului. Rezecția a 2/3 a stomacului nu se reflectă negativ asupra producerii factorului intrinsec, deoarece partea fundală a stomacului rămâne. Însă la aceste persoane aciditatea și conținutul pepsinei nu vor fi suficiente pentru disocierea cantității normale a vitaminei

B_{12} din produsele alimentare, contribuind împreună cu alți factori la dezvoltarea deficitului vitaminei B_{12}.

Deficitul vitaminei B_{12} se dezvoltă și în urma dereglării absorbției vitaminei B_{12} în intestinul subțire (în ileon), ce are loc în cazurile de enterită cronică, maladia Crohn, sindromul de malabsorbție, rezecția vastă a ileonului în partea distală.

Este descrisă și dereglarea selectivă ereditară de absorbție a vitaminei B_{12} cu absorbția normală a altor substanțe. Astfel de dereglare de absorbție a vitaminei B_{12} se observă în sindromul Imerslung-Gresbec, care în unele cazuri se manifestă și prin proteinurie fără schimbări în precipitatul urinei și fără insuficiență renală. Este vorba de anemia B_{12}-deficitară familială la copii cu păstrarea secreției factorului intrinsec și proteinuriei (maladia Olga Imerslund). Această formă de anemie a fost descrisă pentru prima dată de O. Imerslund în anul 1950, la 10 copii, sub denumirea de "Familial vitamini B_{12} malabsorption". Dezvoltarea anemiei de tip pernicios în maladia Imerslund se explică prin epiteliopatia difuză a intestinului cu decăderea funcției de absorbție a vitaminei B_{12} ca rezultat al absenței ereditare a proteinei specifice - acceptor al vitaminei B_{12} în celulele intestinului. Această formă de deficit al vitaminei B_{12} începe să se manifeste la copii nu mai devreme de 2-3 ani, deoarece până la vârsta dată copilul este asigurat cu vitamina B_{12} primită de la mamă.

În unele cazuri vitamina B_{12} nu se absoarbe din cauza lipsei de receptori pe membrana celulelor epiteliale ale intestinului subțire necesari pentru fixarea factorului intrinsec conjugat cu vitamina B_{12}.

Există și concurența de folosire a vitaminei B_{12}, ce se întâmplă în cazurile de infestare cu diphyllobotrium latum, care consumă multă vitamină B_{12} fiind chiar și conjugată cu factorul Castle.

O situație de concurență în folosirea vitaminei B_{12} se creează și în sindromul "ansei oarbe" cu anastomoză latero-laterală sau laterală-terminală, când se formează un sector orb în care intensiv se înmulțesc microbii cu consumarea în cantități mari a vitaminei B_{12}. Astfel de condiții se creează și la persoanele cu multiple diverticule ale intestinului subțire. În aceste situații în legătură cu reținerea conținutului intestinului în diverticule sau în sectorul orb are loc dezvoltarea florei de putrefacție care distruge factorul intrinsec cu eliberarea vitaminei B_{12} și consumarea ei ulterioară de către microorganismele din intestin.

Flora intestinală în cantitate mare în segmentul proximal al intestinului subțire poate consuma vitamina B_{12} până la conju-

garea ei cu factorul intrinsec. Predispun la colonizarea cu bacterii a acestui sector intestinal staza, dereglarea peristalticii, enterita.

La pacienții cu funcție secretorie insuficientă a pancreasului nu are loc scindarea proteinei R în duoden, din care cauză vitamina B_{12} nu se eliberează de această proteină și nu poate să se conjuge cu factorul intrinsec. Fiind legată cu proteina R, vitamina B_{12} va fi consumată de microflora intestinală cu dezvoltarea anemiei B_{12}-deficitare. Proteina R nu se va fixa pe receptorii ileonului și vitamina B_{12} nu se va absorbi.

Aproximativ la 30% din pacienții cu insuficiență secretorie pancreatică severă nu se degradează suficient proteina R, din care cauză factorul intrinsec nu poate să se conjuge cu vitamina B_{12}. De menționat, că proteina R este foarte sensibilă la proteoliză când sunt chiar și cantități mici de proteaze pancreatice. Folosirea extractului pancreatic normalizează absorbția vitaminei B_{12} și în cazurile de insuficiență pancreatică completă.

Proteazele pancreatice pot fi inactivate de hipersecreția gastrică masivă cauzată de gastrinom în sindromul Zollinger-Ellison. Hiperaciditatea în conținutul intestinal în aceste cazuri se păstrează până la ileon și deregleazã interacțiunea complexului factorul intrinsec - vitamina B_{12} cu receptorii enterocitelor de fixare a factorului intrinsec pentru ce e necesar pH mai mare de 5,4. Așadar, hipersecreția gastrică în sindromul Zollinger-Ellison influențează negativ absorbția vitaminei B_{12} printr-un mecanism dublu.

Sunt descrise cazuri de deficit al transcobalaminei II din care cauză suferă transportul vitaminei B_{12} spre celulele hemopoietice din măduva oaselor și alte celule (forma proteinoprivă).

Toate cauzele de dezvoltare a deficitului vitaminei B_{12} sunt sistematizate în tabelul 7.

Tabelul 7

Factorii etiologici ai anemiei B_{12}-deficitare

I. Aport insuficient al vitaminei B_{12}
A. Regim strict vegetarian
B. Malnutriție severă prelungită
C. Nou-născuții de la mamele cu anemie B_{12}-deficitară
II. Disociație inadecvată a vitaminei B_{12} din proteinele alimentare
A. Gastrită atrofică
B. Gastrectomie parțială cu hipoclorhidrie

III. Deficit sau factorul intrinsec anormal care nu formează complexul cu vitamina B_{12}

A. Deficit al factorului intrinsec
   1. Deficit ereditar
   2. Atrofia sau pierderea sectorului mucoasei care produce factorul intrinsec
      a) Gastrectomia parțială
      b) Distrucția autoimună
         (1) Anemia pernicioasă la adulți
         (2) Anemia pernicioasă juvenilă
      c) Distrucția de substanțe chimice (arsuri), etanol nediluat
      d) Gastrectomie totală

B. Factorul intrinsec anormal
   1. Factorul intrinsec suprasensibil la acid, pepsină, tripsină
   2. Factorul intrinsec cu afinitate joasă la receptorii de absorbție din ileon

IV. Situații patologice în intestinul subțire

A. Proteaze pancreatice inadecvate (complexul proteina R- vitamina B_{12} nu degradează, prin urmare vitamina B_{12} nu se va conjuga cu factorul intrinsec)
   1. Ineficiența de proteaze pancreatice – insuficiență pancreatică
   2. Inactivarea proteazelor pancreatice de hipersecreția gastrică (sindromul Zollinger-Ellison)

B. Consumul vitaminei B_{12} în intestin (conjugare inadecvată a vitaminei B_{12} cu factorul intrinsec)
   1. De bacterii
      a) sindrom de stază (diverticuloză, stricturi, fistule, anastamoze)
      b) dereglarea peristalticii intestinului subțire (sclerodermie, pseudoobstrucție)
   2. Infestare cu botriocefal

V. Dereglări ale mucoasei ileonului / receptorilor de fixare a factorului intrinsec

A. Diminuarea sau absența receptorilor factorului intrinsec – intervenții chirurgicale (rezecția vastă a ileonului, bypass la ileon – anastomoze jejunocolice sau gastrocolice)

B. Patologii morfofuncţionale ale mucoasei (spru, boala Crohn, ileită tuberculoasă, afectare în limfoame)
C. Defect al receptorilor factorului intrinsec şi al receptorilor post-factorului intrinsec
   1. Sindromul Immerslund-Gräsbeck
   2. Deficit de transcobalamină II

VI. Dereglări de transport plasmatic
A. Deficit genetic al transcobalaminei II
B. Transcobalamină anormală

VII. Dereglări metabolice
A. Prin defecte enzimatice congenitale (deficit de metilmalonil-CoA mutază, deficit de CH_3 - FH_4 homocistein transferază etc.)
B. Prin analogi structurali ai vitaminei B_{12} (experimental: cobaloxime, derivaţi cu substituiri amedice şi anilidice)

Tabel adoptat din "Hematology. Basic Principles and Practice". R.Hoffman cu coautorii, 1991.

Examinarea pacientului cu anemie B_{12}-deficitară trebuie să includă metode pentru a obţine informaţie despre toate cauzele, care contribuie la dezvoltarea deficitului vitaminei B_{12}.

Patogenie. Vitamina B_{12} este necesară pentru sinteza acidului dezoxiribo-nuleic (ADN). În linii generale acest proces se realizează în felul următor. Vitamina B_{12} acţionează asupra acidului folic, transformându-l în acid folinic (acidul tetrahidrofolic), care participă la formarea timidinei, iar ultima contribuie la sinteza ADN. Deficitul vitaminei B_{12} are ca urmare dereglarea sintezei ADN, din care cauză suferă multiplicarea celulelor. În primul rând vor fi afectate celulele cu activitate mitotică crescută, cum sunt celulele hemopoietice şi cele ale mucoasei tractului gastrointestinal. Se vor forma mai puţine eritrocite cu dezvoltarea sindromului anemic. Dereglarea activităţii mitotice a celulelor epiteliale ale tractului gastrointestinal se reflectă negativ asupra procesului de digestie şi de regenerare a mucoasei, ce se află la baza simptomelor clinice incluse în sindromul gastroenterologic. Modificările celulelor mucoasei tractului gastrointestinal pot conduce la atrofie şi defect funcţional al mucoasei cu secreţie însuficientă a factorului intrinsec şi malabsorbţia vitaminei B_{12}, creând astfel un cerc vicios care aprofundează mega-

loblastoza.

Schimbările în sistemul hemopoietic sunt foarte caracteristice. În normă în celule, inclusiv și în cele hemopoietice, are loc maturația sincronă a nucleului și a citoplasmei. Referitor la eritrocariocitele din măduva oaselor se observă ca pe măsura hemoglobinizării citoplasmei are loc și maturația nucleului ce se manifestă prin condensarea cromatinei. În situațiile de deficit al vitaminei B_{12} maturația nucleului rămâne în dezvoltare față de citoplasmă. Citoplasma eritrocariocitelor se hemoglobinizează (se micșorează intensitatea bazofiliei), iar nucleul rămâne comparativ mai tânăr cu cromatina fină. Prin urmare, citoplasma și nucleul eritrocariocitelor se dezvoltă asincron. Acest asincronism nucleo-citoplasmatic de maturație a eritrocariocitelor prezintă un simptom morfologic, depistat la studierea măduvei oaselor, tipic pentru anemia B_{12}-deficitară. În continuare, în legătură cu reținerea maturației, nucleul este aruncat la timp din celulă. Citoplasma prelungește să crească în dimensiuni. Aceste celule mari eritrocariocitare sunt numite celule megaloblastice. Eritrocitele formate din megaloblaști au dimensiuni tot mari, atingând în diametru 12-15 microni, și se numesc megalocite. Din cele expuse este clar de ce anemia prin deficit de vitamina B_{12} este inclusă în grupa anemiilor megaloblastice sau megalocitare.

Din cauza dereglării diviziunii nucleelor eritrocariocitelor apar fenomene de cariorexis și nucleul în unele celule se aruncă din citoplasmă nu integral, ci pe părticele și în eritrocariocite rămân resturi nucleare numite corpusculi Jolly. În alte eritrocariocite se reține membrana nucleară (inelele Kebot). Celulele eritrocariocitare au o activitate mitotică mai joasă, ce duce la acumularea lor în măduva oaselor și la reducerea ratei granulocite / eritrocariocite de la 3:1 până 1:1. Multe celule eritroide megaloblastice se distrug în măduva oaselor și ca urmare nu toate ating stadiul de eritrocit (hematopoieză ineficientă). Hemoliza intramedulară semnificativă are ca urmare reticulocitopenia și creșterea conținutului bilirubinei în sânge.

În măduva oaselor suferă nu numai țesutul eritrocariocitar. Este micșorată și activitatea mitotică a rândului granulocitar și megacariocitar, din care cauză în analiza sângelui se depistează nu numai anemie, dar și leucopenie și trombocitopenie.

Dereglarea dezvoltării tuturor țesuturilor hemopoiezei se manifestă și asupra eritrocitelor și leucocitelor. Ele au un șir de particularități morfologice care vor fi oglindite când vom

expune datele de laborator.

În legătură cu importanța mare a vitaminei B_{12} pentru sinteza ADN și ARN, anemia B_{12}-deficitară este descrisă și sub denumirea de anemie ca rezultat al dereglării sintezei ADN și ARN. În această grupă de anemii este inclusă și anemia prin deficitul de acid folic. Mult timp se considera că există anemia B_{12} folievo-deficitară, din care cauză bolnavilor li se administra pentru tratament și vitamina B_{12}, și acid folic. În realitate deficitul asociat al acestor două substanțe se întâlnește foarte rar.

Vitamina B_{12} mai participă și la sinteza membranei mielinice a fibrelor nervoase din acizi grași și la scindarea acizilor grași. În caz de deficit al vitaminei B_{12} suferă sinteza mielinei cu demielinizarea fibrelor nervoase, ce are ca urmare dereglarea transmiterii impulsului nervos (membrana mielinică accelerează transmiterea impulsului nervos), care nu ajunge în cantitatea suficientă la organul efector - la mușchi, cu dezvoltarea slăbiciunii musculare (picioare "de vată") și a altor schimbări din partea sistemului nervos care se includ în noțiunea de mieloză funiculară.

Dereglarea scindării acizilor grași conduce la acumularea în organism a produselor intermediare de metabolism toxice pentru celule, în primul rând pentru celulele nervoase. Unul din aceste produse este acidul metilmalonic. În urma intoxicației cu aceste substanțe intermediare în unele cazuri se dezvoltă psihoză megaloblastică. Aceste modificări patologice împreună cu mieloza funiculară formează sindromul neurologic specific numai pentru anemia B_{12}-deficitară. Prezența acestui sindrom permite de a stabili diagnosticul prezumptiv de anemie B_{12}-deficitară.

La procesele de sinteză a mielinei și de scindare a acizilor grași participă numai vitamina B_{12} fără acidul folic. Dacă medicul va administra pacientului cu deficit al vitaminei B_{12} acid folic, atunci acidul folic va mobiliza toată vitamina B_{12} pentru eritropoieză cu o eficacitate de scurtă durată. În schimb se va aprofunda sindromul neurologic, deoarece va rămânea și mai puțină vitamină B_{12} pentru formarea membranei mielinice și pentru scindarea acizilor grași. Administrarea acidului folic pacienților cu deficit al vitaminei B_{12} poate provoca mieloză funiculară care până atunci lipsea. În afară de aceasta, sub influența acidului folic va fi o eficacitate hematologică temporară cu dispariția megaloblaștilor din măduva oaselor și apariția reticulocitozei, ce creează dificultăți în stabilirea diagnosticului. De menționat, că acidul folic intră în componența polivitaminelor (decamevit, undevit etc.). Prin urmare, bolnavilor cu anemie neclară nu trebuie să li se admi-

nistreze preparate polivitaminice.

Tabloul clinic. Anemia B_{12}-deficitară se dezvoltă lent cu apariția manifestărilor clinice care se includ în trei sindroame: anemic, gastroenterologic și neurologic.

Acuzele pacienților sunt prezentate de acuze caracteristice pentru sindromul anemic (slăbiciune, vertijuri, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic), pentru sindromul gastroenterologic (anorexie, senzații de greutate și dureri în regiunea epigastrală, dureri în limbă, constipații, diaree) și pentru sindromul neurologic (senzații de amorțeală, de răceală în mâini și picioare, senzație de picioare "de vată", la o parte din bolnavi diminuează simțul mirosului, auzul, vederea).

Gradul de pronunțare a acestor simptome depinde de gradul de avansare a maladiei. În primul rând suferă hemopoieza cu dezvoltarea anemiei ce-l face pe pacient să se adreseze la medic. Bolnavul se poate adresa la etapa prezenței numai a sindromului anemic, când semnele de afectare a tractului gastrointestinal și a sistemului nervos lipsesc sau sunt slab evidențiate.

În unele cazuri se constată pierdere ponderală ca rezultat al malabsorbției moderate din cauza schimbărilor patologice în mucoasa stomacului. Poate fi și febră, care atinge cifrele de 37-38°, rareori se ridică până la 39-40° și dispare, ca regulă, în primele 24-48 de ore de la prima administrare a vitaminei B_{12}. Se presupune că febra este cauzată de distrucția accelerată a eritrocariocitelor în măduva oaselor.

La examinarea generală atrage atenția paloarea tegumentelor cu nuanță icterică (culoare ceroasă) cauzată de bilirubinemia moderată ca urmare a distruc-ției eritrocariocitelor bine hemoglobinizate în măduva oaselor și a eritrocitelor în sângele periferic. Sclerele sunt subicterice. Semne hemoragice lipsesc.

Mucoasa cavității bucale poate fi cu focare de inflamație, îndeosebi pe limbă. Uneori pe limbă se observă focare purpurii de inflamație pe părțile laterale, fisuri, ulterior semnele de inflamație diminuează cu atrofia papilelor. Limba devine netedă și strălucitoare ("limbă acoperită cu lac"). În literatură schimbările din partea limbii sunt cunoscute sub denumirea de glosita Hunter. De menționat, că aceste semne de glosită se dezvoltă numai în 25% din cazuri. Glosita nu este un simptom obligatoriu și specific numai pentru deficitul vitaminei B_{12}, ea se întâlnește și la pacienții cu anemie fierodeficitară.

Sistemul respirator și cardiovascular nu suferă modificări specifice. Însă dacă pacientul suferă de o patologie cardiovascu-

lară pe fundalul de anemie ea se poate decompensa cu apariția semnelor de insuficiență cardiacă. În unele cazuri puțin sunt mărite ficatul și splina.

Secreția gastrică la majoritatea pacienților cu anemie B_{12}-deficitară este scăzută foarte mult. Se constată achilie histaminrezistentă. La radiografia stomacului se depistează atrofia mucoasei. Aceste schimbări se confirmă și prin fibrogastroscopie. Se micșorează activitatea fermentativă a glandelor intestinale și a pancreasului. Trebuie de ținut cont, că anemia B_{12}-deficitară se consideră o stare precanceroasă. Incidența cancerului gastric la acești pacienți variază de la 7 la 12,9% din cazuri, ceea ce înseamnă că ea este de 3 ori mai mare decât în populația martor.

Schimbările din partea sistemului nervos au fost deja expuse. Se poate adăuga că uneori se pot întâlni manifestări psihotice de diverse tipuri: iritabilitate și tulburări de atenție, concentrare și memorie până la depresiuni, halucinații, manii, accese epileptiforme. Uneori pot apărea incontinența urinară și fecală. Toate aceste dereglări regresează sub influența tratamentului cu vitamina B_{12}.

Investigații de laborator. În sângele periferic se observă micșorarea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite. Numărul de eritrocite este micșorat mai mult comparativ cu conținutul hemoglobinei, de aceea indicele de culoare este mai mare de 1,0. De o importanță deosebită sunt modificările morfologice ale eritrocitelor, care variază mult în dimensiuni (anizocitoză) - de la schizocite (fragmente de eritrocite cu diametrul 2-4μ) până la megalocite (eritrocite cu diametrul 15μ și mai mult). Eritrocitele de asemenea sunt foarte diverse după formă (poichilocitoză) – au formă rotundă, ovală, de prăsadă etc. Hipocromia lipsește, eritrocitele dimpotrivă sunt hipercrome. În unele eritrocite se observă rămășițele de substanță nucleară (corpuscule Jolly) ori de membrană a nucleului (inele Kebot). Reticulocitele se depistează în cantitate redusă. În unele cazuri în sângele periferic pătrund și celule megaloblastice.

De menționat, că în cazurile de asociere a anemiei B_{12}-deficitare cu carență de fier, dimensiunile eritrocitelor pot fi normale și numai tratamentul cu preparate de fier va demasca manifestările megaloblastice în sângele periferic.

În stadiile precoce ale deficitului vitaminei B_{12} hemopoieza normoblastică predomină față de cea megaloblastică. Unul din primele semne de hemopoieză megaloblastică este apariția în sângele periferic a eritrocitelor ovalocitare de dimensiuni mari (până la 14μ).

Se observă și leucopenie moderată. Dimensiunile neutrofilelor sunt mai mari decât în normă, iar nucleele lor sunt hipersegmentate. În normă nucleul neutrofilelor are 3-4 segmente. La pacienții cu anemia B_{12}-deficitară nucleele neutrofilelor conțin 5-6, chiar și 7 segmente.

Formula leucocitară de obicei este normală, în unele cazuri se depistează limfocitoză. Numărul de trombocite se micșorează uneori destul de pronunțat, dar niciodată nu se dezvoltă sindromul hemoragic.

În măduva oaselor se depistează hemopoieza megaloblastică (vezi patogenia). Se observă și schimbări ale rândului granulocitelor. Metamielocitele și nesegmentatele sunt de dimensiuni mari.

În analizele biochimice se determină o hiperbilirubinemie moderată din contul fracției neconjugate din cauza hiperdistrucției eritrocariocitelor în măduva oaselor, care conține multă hemoglobină, și din cauza hiperdistrucției moderate a eritrocitelor în sângele periferic. Este majorată concentrația acidului metilmalonic.

Investigația bolnavilor include și metode de stabilire a cauzei deficitului vitaminei B_{12}. În acest scop se concretizează caracterul alimentării, starea tuturor etapelor de asimilare a vitaminei B_{12} (starea stomacului - atrofia mucoasei, gastrectomie, se efectuează fibrogastroscopia, starea intestinului subțire - rezecția ileonului, enterită cronică, diverticuloză, sindromul "ansei oarbe", difilobotrioză etc.).

Diagnostic pozitiv. Pe baza sindroamelor anemic, gastroenterologic și neurologic se poate presupne diagnosticul de anemie B_{12}-deficitară, care se confirmă prin asincronismul în dezvoltarea citoplasmei și nucleului eritrocariocitelor, schimbările calitative ale eritrocitelor (poichilocitoză, anizocitoză, prezența megalocitelor, eritrocite cu corpusculi Jolly, inele Kebot), hipersegmentarea nucleelor neutrofilelor. O confirmare absolută a diagnosticului se obține în primele zile de tratament. La a 4-a - a 5-a zi de la începutul administrării vitaminei B_{12} crește considerabil numărul de reticulocite care a căpătat denumirea de "criză reticulocitară". Reticulocitoza se menține în timp de două săptămâni, apoi se normalizează.

Interogarea pacientului (caracterul alimentării, operațiile suportate), examinarea radiologică și endoscopică a tractului gastrointestinal permite de a determina procesele patologice, care au cauzat deficitul vitaminei B_{12}.

Diagnostic diferențial. Anemia B_{12}-deficitară trebuie dife-

renţiată de anemiile hemolitice, de anemia prin deficit de acid folic, de anemia aplastică, fierodeficitară, eritroleucemie.

La pacienţii cu anemii hemolitice pot fi semne de hemopoieză megaloblastică ca rezultat al consumării excesive a acidului folic în timpul crizelor hemolitice, însă semnele pronunţate de hemoliză manifestate prin hiperbilirubinemie asociată de reticulocitoză până la tratament permit de a exclude anemia B_{12}-deficitară.

Anemia B_{12}-deficitară se deosebeşte de anemia fierodeficitară prin lipsa sindromului sideropenic şi hipocromiei eritrocitelor, prin prezenţa sindromului neurologic şi hemopoiezei megaloblastice la cea B_{12}-deficitară.

La pacienţii cu anemie aplastică pancitopenia este mai profundă cu limfocitoză pronunţată în formula leucocitară. Este prezent sindromul hemoragic, lipseşte cel neurologic. Rolul decisiv îi aparţine trepanobiopsiei care depistează clar aplazia medulară. Hemopoieza în aplazie nu este megaloblastică.

În unele cazuri apar dificultăţi de diagnostic diferenţial al anemiei B_{12}-deficitare cu eritroleucemia. La pacienţii cu eritroleucemie hemopoieza deseori este megaloblastică, însă în punctatul medular se depistează şi celule blastice, mai frecvent de tip mieloblastic, lipseşte criza reticulocitară la administrarea vitaminei B_{12}.

Mai complicat este diagnosticul diferenţial cu anemia prin deficit de acid folic, având aceleaşi schimbări în sângele periferic şi măduva oaselor. Spre deosebire de anemia B_{12}-deficitară lipseşte sindromul hemoragic, deoarece acidul folic nu participă la sinteza mielinei şi la scindarea acizilor graşi. Concentraţia acidului metilmalonic este normală. Cea mai simplă şi mai accesibilă metodă de diagnostic diferenţial al anemiei prin deficit de acid folic de anemia B_{12}-deficitară constă în administrarea tratamentului de probă. Se administrează vitamina B_{12} timp de 5-7 zile şi dacă nu apare criza reticulocitară se exclude anemia B_{12}-deficitară. Ulterior, timp de 5-7 zile se foloseşte acid folic pe cale orală. Apariţia reticulocitozei confirmă definitiv diagnosticul de anemie prin deficit de acid folic. Efectuarea tratamentului de probă la început cu acid folic nu va fi corectă, deoarece el (acidul folic) va mobiliza rezervele vitaminei B_{12} din ţesuturi pentru hemopoieză şi chiar în condiţiile de deficit al vitaminei B_{12} va influenţa pozitiv asupra hemopoiezei cu dezvoltarea reticulocitozei. Această eficacitate, însă, este temporară şi creează ulterior dificultăţi în diagnostic.

Tratament. În prezent anemia B_{12}-deficitară se vindecă în

toate cazurile. De menţionat, că nu poate fi vindecată cu produse alimentare. Folosirea ficatului crud, bogat în vitamina B_{12}, nu este raţională, deoarece fără factorul intrinsec (cea mai frecventă cauză) vitamina B_{12} nu se va absorbi. Mai mult decât atât s-a dovedit, că vitamina B_{12} este termorezistentă şi prelucrarea termică a produselor alimentare nu influenţează asupra activităţii ei. Consumarea ficatului crud poate avea consecinţe negative - salmoneloză, infestarea cu helminţi etc.

Transfuziile de masă eritrocitară sunt indicate numai în cazurile de precomă şi comă anemică.

Metoda principală de tratament al anemiei B_{12}-deficitare constă în administrarea parenterală a vitaminei B_{12}. Deosebim două etape de tratament: etapa de saturare a organismului cu vitamina B_{12} şi etapa tratamentului de menţinere. Tratamentul acestei anemii are caracter de substituire, deoarece în majoritatea cazurilor noi nu lichidăm cauza deficitului vitaminei B_{12}.

Dacă este prezent sindromul neurologic zilnic, se administrează vitamina B_{12} în doza de 1000 µg timp de 10 zile, după ce se folosesc dozele obişnuite de 200-400 µg pe zi. Dacă lipseşte sindromul neurologic, de la început se indică vitamina B_{12} în doze obişnuite. Eficacitatea tratamentului este rapidă. Peste 10-12 zile conţinutul hemoglobinei se majorează evident cu ameliorarea considerabilă a stării generale a pacientului. Normalizarea hemoglobinei în majoritatea cazurilor are loc peste 4-6 săptămâni. Sindromul neurologic regresează mai lent. La unii bolnavi în prima ori a doua lună poate să fie o ameliorare slab pronunţată. În aceste cazuri eficacitatea vădită va fi la 3-6 luni de tratament.

De menţionat, că la a 4-a - a 5-a zi, uneori puţin mai târziu (la ziua a 7-a - a 8-a), de la începutul tratamentului se depistează criza reticulocitară, care definitiv confirmă diagnosticul de anemie B_{12}-deficitară şi denotă despre eficacitatea tratamentului. Criza reticulocitară este mai pronunţată în cazurile de anemizare severă. La pacienţii cu nivelul kaliului scăzut sau la limita de jos a conţinutului normal până la tratament e necesar de a administra preparate de kaliu, deoarece în caz contrar persistă pericolul de apariţie a aritmiilor cardiace, uneori fatale.

După normalizarea indicilor sanguini se efectuează tratamentul de menţinere, care constă în administrarea vitaminei B_{12} o dată în săptămână în doză 200 µg pe tot parcursul vieţii. Acidul folic în tratamentul anemiei B_{12}-deficitare nu se foloseşte.

Există două forme injectabile de vitamina B_{12}: ciancobalamina şi hidroxocobalamina. O parte din autori consideră hidroxo-

cobalamina ca formă medicamentoasă mai bună, care mai repede și mai bine se include în metabolismul celulei și mai bine se reține în circulație datorită fixării mai puternice de proteinele tisulare și transportorii plasmatici. Aceste priorități permit de a administra hidroxocobalamina cu intervale mai mari între injecții, ceea ce este convenabil îndeosebi în tratamentul de menținere (de exemplu, câte 500 µg la 6-8 săptămâni).

Există diverse scheme de folosire a vitaminei B_{12} atât în tratamentul de saturare, cât și în cel de menținere. Este dovedit că vitamina B_{12}, fiind administrată în doze mari, se absoarbe prin difuzie pasivă prin mucoasa bucală, gastrică și a jejunului. Această proprietate poate fi folosită ca avantaj la persoanele care nu suportă vitamina B_{12} în injecții ori care refuză tratamentul parenteral.

Pacienții cu anemie B_{12}-deficitară se află sub supravegherea medicului, fiind examinați la fiecare 6 luni. O dată în an se efectuează fibrogastroscopia. Această supraveghere este obligatorie, deoarece după cum a fost deja relatat anemia B_{12}-deficitară se consideră o stare precanceroasă.

Anemia prin deficit de acid folic

Anemia prin deficit de acid folic se întâlnește la persoanele de toate vârstele. Este mai răspândită în țările slab dezvoltate economic cu nivel scăzut de viață și alimentație insuficientă. Acidul folic, ca și vitamina B_{12}, participă la sinteza ADN. Deficitul de acid folic are drept consecință dezvoltarea anemiei megaloblastice cu toate atributele ei.

Etiologie. Acidul folic este prezent în toate produsele alimentare, inclusiv și în cele vegetale. Cel mai mult acid folic conține spanacul, mai puțin cartofii, merele, bananele, salata. Foarte sărac în acid folic este laptele de capră. În procesul prelucrării termice se distrug 50% din acidul folic. Fierberea prelungită distruge tot acidul folic. Fructele și legumele crude prezintă sursa principală în asigurarea organismului cu acid folic. El se absoarbe în sectorul proximal al intestinului subțire, fără participarea unor factori suplimentari.

Rezervele acidului folic în organism sunt mici (5-10 mg). Dacă acidul folic va lipsi în produsele alimentare consumate rezervele acestuia se epuizează timp de 4-6 luni. Necesitatea zilnică a organismului în acid folic este de 3 µg/kg. Cantitatea zilnică de acid folic pentru adulți constituie aproximativ 100-200 µg, pen-

tru copii - 50 µg. Doza zilnică de acid folic pentru copii este mai mare din cauza cerinţelor sporite ale organismului în perioada de creştere accelerată.

Deficitul de acid folic se poate dezvolta ca rezultat al aportului insuficient al acestuia, dereglării absorbţiei, cerinţelor crescute ale organismului în acid folic, consumării lui excesive etc. La unul şi acelaşi pacient la dezvoltarea deficitului de acid folic pot contribui câţiva factori etiologici. Pornind de la cele expuse, cauzele principale ale deficitului de acid folic pot fi sistematizate astfel (tabelul 8).

Tabelul 8

Cauzele deficitului de acid folic

1) Deficit nutriţional în cazul consumului numai al produselor vegetale prelucrate termic şi în cazurile de alimentare insuficientă (nivel scăzut de viaţă, diverse stări patologice însoţite de anorexie). Fierberea prelungită a produselor alimentare distruge tot acidul folic ce contribuie la dezvoltarea deficitului de acid folic. Deficitul nutriţional de acid folic are loc la copiii nou-născuţi alimentaţi preponderent cu lapte de capră.
2) Cerinţele sporite ale organismului în acid folic ce au loc preponderent la gravide, îndeosebi la cele care au abuzat de alcool până la sarcină şi prelungesc să-l consume în timpil graviditătii. Necesitatea zilnică în acid folic la gravide constituie 500 µg, în perioada de lactaţie - 300 µg. Dieta săracă în acid folic în sarcină este una din cele mai frecvente cauze ale deficitului de acid folic pe glob. Multiparitatea cu interval mic între sarcini, gemelaritatea contribuie la dezvoltarea deficitului de acid folic nu numai la mame dar şi la nou-născuţi, mai ales la cei născuţi prematuri.
3) Consumul sporit de acid folic pentru eritropoieza hiperactivă compensatorie la persoanele cu anemii hemolitice, la pacienţii cu maladii mieloproliferative, dermatite exfoliative (psoriasis).
4) Distrucţia acidului folic în organism la persoanele care timp îndelungat folosesc remedii anticonvulsive (difenin, fenobarbital ş.a.), tuberculostatice (cicloserină, izoniazidă).

5) Folosirea medicamentelor antifolice (metotrexat).

6) Dereglarea de absorbţie a acidului folic:
– enterită cronică;
– sprue tropicală;
– sindromul de malabsorbţie;
– enteropatie glutenică;
– rezecţii vaste de jejun proximal;
– malabsorbţie ereditară de foliaţi (foarte rar);
– consum de alcool (alcoolul diminuează absorbţia acidului folic şi accelerează distrucţia lui în organism).

Însuşirea cauzelor de deficit de acid folic va contribui la examinarea corectă a pacienţilor şi la elaborarea măsurilor de profilaxie a anemiei prin deficit de acid folic.

Patogenie. Acidul folic participă la sinteza ADN. La acest proces acidul folic contribuie prin interacţiune cu vitamina B_{12}. Ultima transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, care asigură formarea timidinei - una din componentele de bază ale ADN. Aşadar, vitamina B_{12} nu-şi poate exercita rolul în metabolismul celular fără acidul folic, dar nici acidul folic nu acţionează fără vitamina B_{12}. În ambele situaţii nu se va forma cantitatea suficientă de ADN. Deci, în caz de deficit de acid folic poate surveni diminuarea diviziunii şi maturaţiei celulare prin sinteza scăzută a ADN. Sunt afectate cu precădere celulele cu rata de multiplicare rapidă, la care se referă în primul rând celulele ţesutului hemopoietic şi epiteliului tubului digestiv. Ca urmare, se instalează o hemopoieză ineficientă şi se dezvoltă dereglări ale sistemului digestiv, care determină simptomele clinice ale deficitului de acid folic.

Schimbările patologice în aceste două sisteme sunt analogice celor care au loc în cazurile de deficit al vitaminei B_{12} (vezi patogenia anemiei B_{12}-deficitare). Spre deosebire de anemia B_{12}-deficitară, la pacienţii cu anemie prin deficit de acid folic nu se dezvoltă modificări ale sistemului nervos, deoarece după cum s-a menţionat acidul folic nu participă în formarea mielinei membranei fibrelor nervoase şi în scindarea acizilor graşi.

Tabloul clinic. Insuficienţa hematopoietică se manifestă prin sindromul anemic. Bolnavul prezintă cefalee, vertijuri, adinamie, palpitaţii, dispnee la efort fizic. Intensitatea acestor simptome creşte în funcţie de progresarea anemiei. Tulburările sistemului digestiv sunt reprezentate prin anorexie, dureri în

epigastru, diaree, uneori constipaţie. Semnele de glosită sunt mai slab pronunţate şi se întâlnesc cu mult mai rar decât la pacienţii cu anemie B_{12}-deficitară. Sindromul neurologic lipseşte. Organele interne nu suferă schimbări caracteristice pentru deficit de acid folic.

Investigaţii de laborator. Semnificative sunt modificările în tabloul sanguin. Sunt scăzute conţinutul hemoglobinei şi al numărului de eritrocite. Anemia este macrocitară, hipercromă. Schimbările calitative ale eritrocitelor se manifestă prin variaţie de dimensiuni (anizocitoză), de formă (poichilocitoză). Eritrocitele conţin rămăşiţe de substanţă nucleară (corpuscule Jolly), uneori membrana nucleului (inele Kebot). Se constată o micşorare moderată a numărului de leucocite şi trombocite.

În măduva oaselor se depistează hemopoieză megaloblastică (vezi anemia B_{12}-deficitară).

Concentraţia acidului metilmalonic este normală.

Diagnostic pozitiv. Prezenţa uneia din cauzele deficitului de acid folic, sindromul anemic şi gastroenterologic, lipsa sindromului neurologic, concentraţia normală în organism a acidului metilmalonic, hemopoieza megaloblastică ne permit să stabilim diagnosticul de anemie prin deficit de acid folic. Diagnosticul definitiv se confirmă prin tratamentul de probă cu vitamina B_{12} şi acidul folic (vezi anemia B_{12}-deficitară).

Diagnostic diferenţial. Anemia prin deficit de acid folic, fiind megalocitară şi având schimbări analogice în analiza sângelui periferic celor din anemia B_{12}-deficitară ca şi ultima necesită diagnostic diferenţial cu anemiile hemolitice, anemia aplastică, anemia fierodeficitară, eritroleucemie.

Principiile de diagnostic diferenţial în aceste situaţii corespund celor descrise în diagnosticul diferenţial al anemiei B_{12}-deficitare.

Tratament. Pentru tratamentul anemiei prin deficit de acid folic se foloseşte acidul folic pe cale orală câte 5-15 mg/zi timp de 4-6 săptămâni. Doza de 15 mg/zi este suficientă chiar şi pentru situaţiile de diminuare a absorbţiei. Parenteral acidul folic nu se administrează. Tratamentul de menţinere nu este necesar.

Tratamentul anemiei prin deficit de acid folic la gravide se efectuează cu acid folic pe cale orală câte 15 mg/zi până la normalizarea conţinutului hemoglobinei, ulterior acidul folic se administrează câte 1 mg/zi pe toată perioada sarcinii şi lactaţiei.

Dezvoltarea acestei anemii şi recidivele ei uşor pot fi prevenite. Alimentarea corectă, mai ales în timpul gravidit添ii, poate pre-

veni în majoritatea cazurilor anemia prin deficit de acid folic.

Profilaxia acestei anemii la gravide trebuie efectuată și cu acid folic per oral în doza până la 5 mg/zi. Este foarte argumentată administrarea profilactică a acidului folic în cazurile de sarcină la femeile care suferă de anemii hemolitice când au loc nu numai cerințe sporite în acid folic dar și consumarea lui excesivă în eritropoieza compensatorie hiperactivă cauzată de hemoliză. Combaterea alcoolismului va contribui și la profilaxia deficitului de acid folic. În celelalte situații (enteritele cronice, rezecția vastă proximală a jejunului, administrarea preparatelor anticonvulsive etc.) tratamentul maladiei de bază trebuie să includă și acidul folic pe cale orală, foarte rar parenterală, pentru prevenirea deficitului de acid folic.

Anemiile megaloblastice la copii

Anemiile megaloblastice la copii nu prezintă o patologie frecventă.

Foarte rar la ei se dezvoltă anemia B_{12}-deficitară. Este discutabilă existența în această vârstă a anemiei pernicioase (Addison-Biermer) ca rezultat al atrofiei mucoasei părții fundice a stomacului. La sugar se poate dezvolta deficit al acestei vitamine numai atunci când mama în timpul sarcinii a suferit de anemie B_{12}-deficitară. Însă această anemie la gravide se înregistrează într-un caz la 25 000 gravide.

Alimentarea pur vegetariană pe o perioadă de 4-5 ani la copii este o raritate excepțională. Așadar, aportul nutrițional neadecvat de vitamina B_{12} extrem de rar poate fi o cauză a anemiei B_{12}-deficitară la copii.

Sunt descrise cazuri de anemie B_{12}-deficitară ca urmare a absenței ereditare a factorului intrinsec, a structurii acestuia anormale ce nu permite să-și îndeplinească funcțiile. În asemenea cazuri anemia B_{12}-deficitară este de origine congenitală. Același caracter are deficitul vitaminei B_{12} în sindromul Imerseund-Graesbeck (vezi mai sus) și în cazurile de absență pe membrana enterocitelor a receptorilor de fixare a factorului intrinsec, din care cauză vitamina B_{12} nu se absoarbe.

Absorbția vitaminei B_{12}, de asemenea, se deregleaz în unele patologii intestinale (sindromul de malabsorbție globală, ileita regională, celiakia, tuberculoza intestinală, limfoamele non Hodgkin cu infiltrația intestinului subțire, rezecția vastă a ileonului, sindromul Zollinger-Ellison etc), care la copii nu sunt

frecvente.

Poate avea loc consumul excesiv de concurență a vitaminei B_{12} de către bacterii (diverticuloză intestinală, ansă oarbă, stricturi multiple intestinale, stenoză după intervenții chirurgicale și procese inflamatorii abdominale) și în cazurile de infestare cu diphylobotrium latum, care folosește pentru dezvoltarea sa vitamina B_{12} chiar fiind conjugată cu factorul intrinsec.

Extrem de rar cauza anemiei B_{12}-deficitară la copii poate fi deficitul ereditar al transcobalaminei II, ca urmare vitamina B_{12} nu este transportată din enterocite în circulația sanguină.

Toți factorii etiologici nominalizați prezintă la copii o raritate ce explică frecvența joasă a anemiei B_{12}-deficitară în această vârstă.

Comparativ mai frecvent la copii se dezvoltă anemia megaloblastică prin deficit de acid folic. Una din cele mai frecvente cauze a acestei anemii la ei este aportul neadecvat de acid folic. Necesitatea zilnică în acid folic la copii constituie 50 µg. Un litru de lapte de mamă și de vacă conține aproximativ 35-45 µg de acid folic. Laptele în formă de pulbere conține 20 µg/l. Foarte sărac în acid folic este laptele de capră (10 µg/l). Trebuie să ținem cont că după fierbere se vor distruge 50% de acid folic din aceste produse alimentare. Așadar, alimentarea unilaterală cu lapte, îndeosebi cu lapte de capră, va cauza anemia prin deficit de acid folic. Necesitatea sporită în acid folic la prematuri la fel contribuie la dezvoltarea anemiei prin deficit de acid folic.

Anemia prin deficit de acid folic poate fi ca urmare a dereglării absorbției acidului folic de origine congenitală sau dobândită (celiakie, enterită cronică, rezecție vastă a jejunului, boli diareice etc.), ca și la adilți, medicamentele anticonvulsive, utilizate în epilepsie, pot provoca la copii deficit de acid folic.

De menționat, că la copiii cu anemii hemolitice, boli dermatologice exsudative acidul folic se consumă excesiv, ceea ce contribuie la instalarea deficitului de acid folic cu toate consecințele sale.

Tabloul clinic. Anemia megaloblastică prin deficit de vitamina B_{12} debutează între 1-3 ani, timp necesar pentru epuizarea rezervelor prenatale de vitamina B_{12}. Ea se caracterizează prin paloare, ce se intensifică progresiv, luând o nuanță subicterică. Ficatul și splina pot fi ușor mărite. Pe măsura progresării anemiei apar cauzele digestive, reprezentate prin anorexie, diaree sau constipație. Limba devine roșie și dureroasă, uneori cu ulcerații marginale (glosita Hunter). Rareori este prezent un sindrom subfebril sau febril. Ulterior în tabloul clinic apar și

simptome ale sindromului neurologic.

În anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic simptomatologia debutează precoce, la 4-7 luni de viață, chiar înainte de debutul anemiei fierodeficitare. Mai frecvent se îmbolnăvesc nou-născuții prematuri. Clinic se manifestă prin semnele anemiei (paloare, manifestări cardiace), se constată iritabilitate, scădere ponderală și sindrom diareic. Uneori în tabloul clinic se observă febră intermitentă. Tulburările neurologice lipsesc.

Datele de laborator sunt aceleași, care se depistează la adulți (vezi mai sus).

Tratament. Tratamentul anemiilor megaloblastice la copii are scop de corecție a anemiei și de lichidare a cauzei depistate. Tratamentul, în primul rând, are caracter substitutiv cu vitamina B_{12}, acidul folic în funcție de originea anemiei.

În anemia B_{12}-deficitară se administrează vitamina B_{12} intramuscular în doza de 25-100 µg/zi până la normalizarea tabloului hematologic, apoi 100-200 µg pe lună pe toată durata persistenței cauzei, deseori toată viața. În formele cu sindrom neurologic se administrează 1000 µg/zi timp de 1-2 săptămâni, apoi 1000 µg lunar.

Eficacitatea tratamentului se reflectă prin criza reticulocitară la 3-8 zile de tratament, reducerea și dispariția megalocitelor începând din a 3-a zi de terapie. Anomaliile din seria granulocitară și trombocitară se corectează în ultimul rând.

În deficitul de acid folic se administrează acid folic în doza inițială de 10-15 mg/zi per os până la normalizarea hemoglobinei. În cazurile când cauza deficitului de acid folic nu este înlăturată tratamentul continuă cu doza de 1-5 mg/zi pe cale orală. În pediatrie sunt eficiente și dozele mai mici de acid folic și anume: doza inițială de saturare de 0,5-1 mg/zi până la lichidarea anemiei și doza de întreținere de 0,1 mg/zi până la refacerea rezervelor și eliminare a cauzei acestei patologii.

Răspunsul terapeutic se manifestă prin normalizarea morfologiei medulare în 1-2 zile, criză reticulocitară în 7-10 zile și normalizarea ulterioară a conținutului hemoglobinei.

Anemia aplastică

Anemia aplastică se caracterizează prin depresia tuturor țesuturilor hemopoietice în măduva oaselor, ce se reflectă în sângele periferic prin pancitopenie. Anemia aplastică are și alte denumiri: aplazie medulară, panmielopatie, panmieloftizie. Deși

la pacienții cu această anemie suferă toate țesuturile hemopoiezei cu dezvoltarea leucopeniei și trombocitopeniei, cea mai acceptată denumire este anemia aplastică, dat fiind faptul că cele mai pronunțate și mai precoce sunt simptomele sindromului anemic care îl face pe pacient să se adreseze la medic.

Anemia aplastică prezintă o afecțiune rară. Cercetările epidemiologice, efectuate în țările din Europa și America de Nord, au depistat o incidență diferită a anemiei aplastice în aceste zone geografice. În Europa frecvența anemiei aplastice constituie 2,0 la 1 milion anual cu variația acestui indice în funcție de țara concretă de la 0,6 până la 3,0 la 1 milion de locuitori. Sunt comunicări despre înregistrarea a 5 cazuri noi de anemie aplastică anual la 1 milion de locuitori.

Anemia aplastică se întâlnește la persoanele de toate vârstele.

Etiologie. Deosebim anemii aplastice congenitale (ereditare) și dobândite. În grupul anemiilor aplastice congenitale sunt incluse anemia Fanconi și anemia Diamond-Blackfan, care de regulă se depistează la copii.

Anemiile aplastice dobândite se împart în două subgrupe: idiopatice și secundare.

Anemii aplastice idiopatice numim anemiile aplastice în cazurile când nu se poate depista factorul etiologic. Majoritatea autorilor menționează, că în 50% din cazuri nu se poate concretiza cauza anemiei aplastice. În SUA anemiile aplastice idiopatice constituie 40-70%, în Japonia - 90%.

Sunt cunoscuți mulți factori, care provoacă anemii aplastice secundare:

1. Acțiunea chimiopreparatelor antitumorale.
2. Iradierea ionizantă.
3. Unele medicamente (levomicitina - cel mai frecvent, sulfanilamidele, remediile antiinflamatorii nesteroidiene - indometacina, butadionul, brufenul, voltarenul, substanțele sedative ș.a.).
4. Substanțele toxice din grupa hidrocarburilor aromatice (benzen, toluen etc.), insecticidele.
5. Agenții infecțioși (virusul hepatitei, de obicei virusul hepatitei C). Se dezvoltă o formă severă de aplazie peste câteva săptămâni până la 8 luni după apariția simptomelor de hepatită acută. Astfel de cazuri de anemie aplastică sunt înregistrate și la pacienții cu mononucleoză infecțioasă, cu citomegalovirusi, parvovirus B_{19}, HIV.
6. Anemii aplastice cauzate de graviditate. Sunt descrise

cazuri de aplazie medulară ca formă de gestoză. Această anemie se vindecă după întreruperea sarcinii. Se întâlnește extrem de rar.

7. Crizele aplastice pe fundalul anemiilor hemolitice, îndeosebi la pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli.

8. Origine imună.

Patogenie. Există câteva concepții despre patogenia anemiilor aplastice.

Conform unei din aceste concepții mecanismul de mielodepresie a medicamentelor, a substanțelor toxice și a altor factori etiologici constă în afectarea celulelor stem, de multe ori cu o predispoziție ereditară de a fi ușor afectate. Este vorba de anomalii cantitative ori calitative ale celulelor-stem. Deficitul celulelor stem în această boală a fost confirmat prin metoda de culturi în vitro care au depistat o capacitate diminuată a celulelor precursoare de a forma colonii.

Se presupune că schimbările în reglarea umorală ori celulară pot avea ca urmare depresia hemopoiezei. Această teorie se bazează pe deficitul substanțelor stimulatoare ale celulelor-stem - deficit al interleukinei-3 (IL-3) și GM-CSF (factorul stimulator al coloniilor granulomonocitare). Deficitul acestor factori are drept consecință reducerea numărului de celule sanguine.

Nu se exclude, că anemia aplastică este determinată de patologia micromediului hematopoietic. Acest micromediu conține celule stromale, care produc factori de creștere (grow factors) reglatori ai hemopoiezei. Afectarea stromei poate avea ca urmare dezvoltarea anemiei aplastice. Însă rezultatele studierii particularităților funcționale ale celulelor stromale care determină capacitatea micromediului de a menține populația normală a celulelor precursoare ale hemopoiezei nu permit de a aprecia concludent particularitatea stromei măduvei oaselor în patogenia anemiei aplastice. Datele obținute demonstrează că funcția stromei măduvei oaselor la majoritatea bolnavilor suferă mai puțin decât funcția celulelor hematopoietice. Afară de aceasta, în multe lucrări experimentale a fost dovedit că capacitatea celulelor stromale de a produce factori hematopoietici de creștere, care reglează proliferarea și diferențierea celulelor-stem ale hemopoiezei, este normală sau chiar și majorată.

În prezent predomină teoria autoimună de dezvoltare a anemiei aplastice prin formarea anticorpilor împotriva celulelor hemopoietice ale măduvei oaselor. În sângele periferic și în măduva oaselor se depistează T-limfocite citotoxice activate. Este cunoscut că aceste celule produc citokine (γ-interferon și

factorul de necroză a tumorii), care inhibă hemopoieza normală. Intensificarea producerii citokinelor în anemia aplastică a fost confirmată în multe lucrări. A fost depistată și intensificarea de formare de către limfocitele sângelui periferic a interleukinei-2, citokinei necesară pentru activarea proliferării celulelor limfoide T. Se presupune, de asemenea, că unul din mecanismele de dezvoltare a aplaziei medulare poate fi apoptoza accelerată a celulelor hematopoietice. Acțiunea asupra celulelor IFN-γ și TNF-γ produce amplificarea expresiei pe membrana celulară a receptorilor care sunt markeri ai apoptozei - procesului biologic de moarte programată celulară. Activarea acestui proces are ca urmare dereglarea capacității vitale a celulelor hemopoietice și creează posibilitatea de dezvoltare a aplaziei măduvei oaselor. Teoria imună se confirmă și prin eficacitatea corticosteroizilor, altor imunodepresante și splenectomii.

Ca consecință a aplaziei medulare se dezvoltă anemie, leucopenie și trombocitopenie. Clinic pancitopenia se manifestă prin sindromul anemic, sindromul de complicații infecțioase și sindromul hemoragic.

Tabloul clinic. Manifestările clinice ale anemiei aplastice se includ în cele trei sindroame - anemic, hemoragic și de complicații infecțioase.

Sindromul anemic nu are nimic specific pentru anemiile aplastice și se manifestă prin simptome caracteristice pentru orice anemie: slăbiciune, cefalee, amețeli, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic, paloarea tegumentelor.

Sindromul hemoragic este rezultatul dereglării preponderente a hemostazei primare cauzate de trombocitopenie. La pacienți se observă peteșii și echimoze pe piele, pe mucoasa cavității bucale, pot apărea hemoragii nazale, gingivoragii, metroragii. Pot avea loc și hemoragii cerebrale, care de obicei se termină cu exitus.

Sindromul de complicații infecțioase este determinat de neutropenie (granulocitopenie) și se caracterizează prin dezvoltarea stomatitei, otitei, tonzilitei, bronșitei, pneumoniei, infecțiilor perianale etc.

Organele interne suferă numai schimbări secundare cauzate de cele trei sindroame. Ficatul și splina nu se măresc.

Conform evoluției clinice deosebim anemii aplastice acute și cronice, care evoluează mai lent.

Investigarea sindroamelor clinice este în funcție de gradul de afectare a hemopoiezei.

În funcție de gravitatea maladiei anemia aplastică se clasifică în formă severă, de gravitate medie și ușoară. Această clasificare a fost elaborată de Grupa Internațională de studiere a anemiilor aplastice cu evidențierea criteriilor pentru anemia aplastică severă (tabelul 9) în scop de diferențiere de anemia aplastică de gravitate medie pentru a selecta pacienții candidați pentru transplant medular.

Tabelul 9

Criteriile anemiei aplastice severe (Camitta, 1982)

Denumirea	Criteriile
Anemie aplastică severă	Sângele periferic: Granulocite < $0,5X10^9$/l Trombocite < $20X10^9$/l Reticulocite < 1% Măduva oaselor (trepanobiopsie) Hipocelularitate severă, celularitate < 25%
Anemie aplastică foarte severă	Toți indicii sunt aceeași, dar granulocitele < $0,2X10^9$/l Complicații infecțioase

Pacienții care corespund criteriilor anemiei aplastice severe și nu sunt supuși transplantului medular au mediana de supraviețuire de 6 luni, numai 20% de pacienți supraviețuiesc până la un an. Pacienții cu anemie aplastică foarte severă au puține șanse de a răspunde la tratament, inclusiv și la cel imunosupresiv.

Investigații de laborator. În analiza sângelui periferic se observă pancitopenie. Anemia de diferit grad este normocitară și normocromă. Numărul de leucocite variază de la $0,8\text{-}1,0X10^9$/l până la $2,5\text{-}3,0X10^9$/l. În formula leucocitară se depistează neutropenie, limfocitoză. Numărul de trombocite poate fi micșorat până la trombocite solitare pe frotiu. Numărul de reticulocite este redus.

Măduva oaselor obținută prin metoda de puncție poate fi moderat celulară sau cu foarte puține celule hemopoietice, aceasta depinzând de focarul măduvei oaselor de unde a fost aspirat punctatul. În mielogramă se depistează neutropenie și limfocitoză. Cea mai importantă metodă de apreciere a stării țesutului hemopoietic este investigația histologică a măduvei oaselor obținută prin trepanobiopsie. În trepanopreparate pot fi depistate focarele și gradul de reducere a hemopoiezei în măduva oaselor. În cavitățile medulare predomină celulele adipoase, care

substituie celulele hemopoietice .

Concentrația fierului seric este crescută, deoarece eritropoieza este redusă și se consumă mai puțin fier.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul anemiei aplastice se stabilește pe baza prezenței o dată cu sindromul anemic a sindromului hemoragic, absenței hepatosplenomegaliei, pancitopeniei cu limfocitoză în hemogramă. Rolul decisiv în confirmarea diagnosticului de anemie aplastică aparține datelor obținute prin trepanobiopsie.

Diagnostic diferențial. Anemia aplastică trebuie diferențiată de alte maladii care evoluează cu pancitopenie cum sunt anemia B_{12}-deficitară, anemia prin deficit de acid folic, maladia Marchiafava-Micheli, leucemia acută, mielofibroza idiopatică, metastaze ale cancerului în măduva oaselor.

Diagnosticul diferențial al anemiei aplastice cu anemiile B_{12}-deficitară și prin deficit de acid folic a fost deja expus (vezi datele despre aceste anemii).

Spre deosebire de anemia aplastică, maladia Marchiafava-Micheli se caracterizează printr-o pancitopenie mai moderată fără limfocitoză în formula leucocitară. Anemia este hipocromă. Atât punctatul măduvei oaselor, cât și trepanobiopsia denotă hipercelularitate moderată. La pacienții cu anemie hemolitică Marchiafava-Micheli se depistează și reticulocitoză. Fierul seric este scăzut, concentrația lui crește numai în timpul crizelor hemolitice. Pentru maladia Marchiafava-Micheli este caracteristic testul Ham pozitiv. La bolnavii de maladia Marchiafava-Micheli rareori au loc crize aplastice, dar ele sunt temporare. În aceste cazuri diagnosticul diferențial se rezolvă prin supravegherea pacienților în dinamică.

Leucemia acută necesită diagnostic diferențial de anemia aplastică atunci când evoluează cu pancitopenie și fără celule blastice în sângele periferic. Însă la pacienții cu leucemie acută poate fi hepatosplenomegalie, iar în punctatul măduvei oaselor și în trepanobiopsie se depistează infiltrație cu celule blastice.

Mielofibroza idiopatică (varianta cu citopenie, uneori asociată și de limfocitoză) se deosebește clinic de anemia aplastică prin splenomegalie frecvent prezentă. În mod absolut diagnosticul diferențial al acestor maladii se bazează pe datele trepanobiopsiei, care în caz de mielofibroză evidențiază hipercelularitate medulară, megacariocitară și semne de fibroză de diferit grad.

Diagnosticul diferențial al anemiei aplastice de afectarea

măduvei oaselor de metastaze ale cancerului se rezolvă prin examinarea citologică a măduvei oaselor şi prin trepanobiopsie, care depistează afecţiunea metastatică a măduvei oaselor.

Tratament. Pacienţii cu anemie aplastică trebuie să fie supuşi tratamentului în secţii specializate de hematologie. Tratamentul acestor bolnavi include folosirea componenţilor sanguini (masă eritrocitară, concentrat de trombocite), remediilor imunosupresive, transplantului medular, splenectomiei, antibioticelor pentru combaterea complicaţiilor infecţioase.

Tratamentul transfuzional are caracter substitutiv. În determinarea indicaţiilor pentru transfuzie de masă eritrocitară şi concentrat de trombocite rolul principal aparţine stării generale a bolnavului, gradului de compensare a sindromului anemic şi celui hemoragic, dar nu rezultatelor investigaţiilor de laborator.

Ţinând cont de concepţia imună de patogenie a anemiei aplastice, tratament de elecţie se consideră terapia imunosupresivă.

Rolul decisiv în tratamentul modern imunosupresiv îi aparţine globulunei antilimfocitare (GAL) sau globulunei antitimocitare (GAT). Ele prezintă imunoglobulune G policlonale obţinute din serul animalelor (cal, iepure de casă, capră) imunizate cu limfocite sau timocite de la donatori. Acţiunea de bază imunosupresivă a GAL/GAT se realizează prin distrugerea T- limfocitelor.

Eficacitatea monoterapiei cu GAL s-a constatat în medie la 50% din bolnavii cu anemie aplastică. Gradul de eficacitate corelează cu gradul de severitate a bolii: în cazurile de gravitate medie răspunsul pozitiv la tratament a fost înalt (72-88%), în formele severe - a fost mai jos (38-48%). S-a dovedit, că este mai raţional de a administra doze medii (15-20 mg/kg/zi) de GAL într-un timp scurt (4-5 zile). Conform datelor Centrului Ştiinţific Hematologic al AŞM a Federaţiei Ruse, supravieţuirea de 5 ani a bolnavilor de anemie aplastică după astfel de tratament constituie 52%, la bolnavii cu forma severă - 44%, la cei cu aplazie de grad mediu - 60% (Е.А.Михайлова, 2000).

Ţinând cont de eficacitatea nu prea înaltă a monoterapiei cu GAL, în particular la bolnavii cu aplazie severă, au fost elaborate programe de tratament combinat cu includerea mai multor preparate şi metode care asigură o imunosupresie intensivă şi mai prelungită. În acest scop în programele combinate imunosupresive pe larg este utilizată ciclosporina A (CyA).

Mecanismul de acţiune a CyA constă în blocarea activităţii limfocitare şi în supresia răspunsului imun care se realizează

printr-un şir de limfokine, în primul rând - interleukina - 2. Conform datelor E.A.Михайлова (2000), utilizarea CyA la bolnavii cu aplazie de gravitate medie ca prima etapă de tratament eficacitatea s-a constatat la 44% din bolnavi. În cazurile când CyA a fost inclusă în programul de tratament al bolnavilor de anemie aplastică fără eficacitate de la GAL sau de la splenectomie răspunsul pozitiv a fost obţinut la 50% din pacienţii care au fost refractari la tratamentul precedent. Rezultatele au fost mai bune la durata tratamentului nu mai mică de 12 luni. Eficacitatea a constituit 64% la formele severe şi 94% - la cele mai uşoare.

Aşadar, analiza eficacităţii CyA permite de a recomanda CyA să fie inclusă în programa de terapie imunosupresivă la fiecare bolnav după tratamentul cu GAL (la a 14-a zi) sau concomitent cu GAL.

Primele semne de eficacitate se observă peste 2-3 luni de la începutul tratamentului. În caz de absenţă a dinamicii pozitive peste 3 luni e necesar de intensifica terapia imunosupresivă.

În acest aspect se studiază diverse scheme de tratament care, în afară de GAL/GAT şi CyA, includ androgeni şi (sau) doze mari de hormoni corticosteroizi, FSC şi splenectomia. Utilizarea hormonilor corticosteroizi în tratamentul anemiei aplastice în prezent se limitează cu includerea lor în diverse regimuri ale terapiei imunosupresive cu scopul de a micşora toxicitatea GAL/GAT şi profilaxia bolii serului. În aceste cazuri este vorba de doze de corticosteroizi comparativ mici (30-60 mg/zi de prednisolon). Doze mari de corticosteroizi (20-50 mg/kg de metilprednisolon) în unele cazuri sunt incluse în programele de tratament ale anemiei aplastice în asociere cu GAL/GAT, însă mulţi autori menţionează absenţa argumentelor de raţionalitate a acestor încercări.

Aceasta se referă, de asemenea, şi la androgeni, car n-au importanţă de sine stătătoare în tratamentul modern al anemiei aplastice la adulţi.

Folosirea factorilor hemopoietici de creştere în tratamentul anemiei aplastice este apreciată contradictoriu. Majoritatea hematologilor consideră că FSC în calitate de monoterapie iniţială în anemia aplastică nu este raţională dar poate fi chiar şi dăunătoare. Majorarea numărului de granulocite în sângele periferic, care poate avea loc la unii bolnavi cu anemie aplastică după administrarea FSC (FSC-G sau FSC-GM), se consideră tranzitorie ca urmare a stimulării populaţiei mici de celulele precursoare

păstrate, care ulterior frecvent evoluează în granulocitopenia progresantă pe fond de prelungire a acestor preparate. În alte publicații cu analiza eficacității FSC-G sau FSC-GM la bolnavii de anemie aplastică după transplantarea măduvei oaselor sau în programele de terapie de imunosupresie intensivă factorii de creștere se folosesc cu scopul reducerii perioadei de granulocitopenie profundă. Afară de aceasta, unii autori denotă răspuns pozitiv posibil după folosirea combinată a FSC-G și a eritropoietinei la bolnavii cu anemie aplastică de gravitate medie.

Un loc deosebit în tratamentul anemiei aplastice îl ocupă splenectomia, a cărei eficacitate este multilaterală. Splina participă în răspunsul imun umoral și al celulelor (formarea anticorpilor, limfokinelor, reacție macrofagală etc.), reține celule defectate sanguine cu distrucția lor. În afară de aceasta, studierea imunofenotipului celulelor limfoide din splina înlăturată de la pacienții cu anemie aplastică a depistat majorarea subpopulațiilor de limfocite activate, de aceea e posibil încă un mecanism de influență a splenectomiei asupra evoluției anemiei aplastice. În urma splenectomiei se înlătură o masă mare de celule limfoide activate care au atribuție în patogenia anemiei aplastice.

Cercetările clinice au demonstrat că eficacitatea splenectomiei depinde de gravitatea bolii. În formele severe eficacitate după splenectomie a fost numai la 37% din bolnavi, pe când în formele mai ușoare eficacitate după splenectomie a fost la 79% din bolnavi cu o supraviețuire de 5 ani la 94%.

În ultimii ani la bolnavii, care n-au răspuns la metodele standart de terapie imunosupresivă, se folosește limfocitafereza ca metodă de rezervă, însă eficacitatea ei încă nu este apreciată definitiv.

Pe baza experienței acumulate în Centrul Științific Hematologic al AȘM din Federația Rusă, E.A.Михайлова (2000) propune următorul algoritm de tratament combinat al anemiei aplastice. La prima etapă de tratament se administrează GAL (în caz de absență a preparatului sau intoleranță se efectuează SE). Peste 2 săptămâni de la începutul tratamentului cu GAL (sau splenectomie) după cuparea simptomelor bolii serului se începe terapia cu CyA timp de 12 luni. Peste 3,6-12 luni de la începutul terapiei imunosupresive în caz de lipsă a dinamicii clinico-hematologice pozitive în programul de tratament se include splenectomia sau al 2-lea curs de GAL, ulterior poate fi prelungită terapia cu CyA. În calitate de metodă de tratament de rezervă la bolnavii refractari la tratament se poate folosi limfocitafereza.

De menționat, că eficacitatea terapiei imunosupresive în mare măsură depinde de calitatea tratamentului de suport (terapie adecvată de substituire – transfuzii de masă eritrocitară, concentrat de trombocite, plasmă proaspăt congelată, antibioticoterapie etc.).

Eficacitate înaltă se obține după transplantarea măduvei oaselor. Datele publicate de grupa Europeană de studiere a transplantului medular în anemia aplastică demonstrează că supraviețuirea de 5 ani constituie 72%. Însă numai 25% din bolnavi profită de donator compatibil. S-a mai dovedit, că eficacitatea transplantului medular depinde și de vârsta bolnavilor. La pacienții mai tineri de 20 de ani rezultatele sunt mai bune față de persoanele mai în vârstă. În afară de aceasta la bolnavii în vârstă mai frecvent se dezvoltă boala secundară gravă. Lipsa în majoritatea cazurilor a donatorului compatibil, riscul înalt de dezvoltare a bolii secundare grave micșorează acceptabiliatea acestei metode pentru bolnavii adulți. Din această cauză tratamentul de elecție pentru ei este terapia imunosupresivă.

Anemia aplastică congenitală Fanconi

Este o patologie rar întâlnită, care se dezvoltă preponderent la copiii în vârstă de 4-10 ani. Foarte rar se înregistrează la adulți. Media vârstei pentru băieți este de 6,6 ani, pentru fetițe - de 8,8 ani.

Se caracterizează prin pancitopenie cu tabloul clinic respectiv (vezi anemia aplastică). În tabloul clinic de rând cu simptomele cauzate de pancitopenie se observă și un sindrom plurimalformativ, care include:

– anomalii cutanate sub formă de hiperpigmentații difuze (la 75% din bolnavi);

– malformații viscerale testiculare (testicule mici, ectopie), urinare (rinichi dubli, rinichi în potcoavă, megaureter, megavezică, hidronefroză), microcefalee;

– hipostatura, prin afectarea preponderentă a lungimii trunchiului.

Tratamentul corespunde tratamentului anemiei aplastice. Transplantul medular este mai puțin eficace decât la aplazia dobândită.

Anemia Fanconi se soldează în 2-4 ani cu decesul bolnavului în 50% din cazuri, deces determinat de complicații fie infecțioase, fie hemoragice. În 15% din cazuri are o evoluție spre

leucemia mieloblastică, leucemia mielomonoblastică sau alte neoplazii viscerale.

Anemia aplastică Blackfan-Diamond

Această anemie a fost descrisă de Blackfan în anul 1938, fiind definită de Diamond în anul 1961. Este foarte rar întâlnită în practică.

Afecțiunea debutează în mod obișnuit, după primele 6 luni de viață. Debutul tardiv la vârsta școlară este o situație de excepție. Maladia prezintă o eritroblastopenie. În tabloul clinic predomină sindromul anemic.

Tratamentul include administrarea corticosteroizilor, androgenilor, transfuziilor de masă eritrocitară, splenectomia.

Prognosticul afecțiunii este definit prin posibilitatea de regresie spontană a afecțiunii la 30% din bolnavi; sub corticoterapie rata remisiunii crește la 56% din bolnavi. Restul bolnavilor evoluează spre decesul, survenit ca urmare a complicațiilor infecțioase, a complicațiilor legate de hemosideroza tisulară sau a evoluției spre leucemia nelimfoblastică.

Anemia metaplastică

Anemia metaplastică se dezvoltă în urma substituirii măduvei oaselor de celule străine țesutului hemopoietic ori de celule hemopoietice maligne, ce are loc în cazurile de metastazare a cancerului în măduva oaselor sau de infiltrare a ei cu celule limfatice la pacienții cu procese limfoproliferative, infiltrare cu celule blastice în leucemiile acute, cu celule mielomice în mielom multiplu.

Sindromul anemic în aceste cazuri se asociază cu simptome clinice și schimbări în analiza sângelui caracteristice pentru procesul de bază, care a afectat și măduva oaselor. La pacienții cu metastaze ale cancerului în măduva oaselor hemograma poate avea modificări de tipul reacțiilor leucemoide.

Diagnosticul definitiv de anemie metaplastică se stabilește prin examinarea punctatului medular cu depistarea celulelor patologice. Uneori măduva oaselor nu poate fi aspirată. În aceste cazuri e necesară trepanobiopsia, prin care se determină prezența și caracterul celulelor patologice în măduva oaselor.

Așadar, diagnosticul definitiv de anemie metaplastică și diagnosticul diferențial cu alte anemii se realizează prin examinarea

citologică şi histologică a măduvei oaselor.

Tratamentul anemiilor metaplastice corespunde tratamentului specific al maladiei (hemoblastoze, metastaze ale cancerului), care a afectat măduva oaselor.

Anemii din bolile cronice

Aceaste anemii se dezvoltă pe fundalul proceselor inflamatorii cronice şi tumorilor maligne.

Etiologie. Situaţiile patologice asociate cu astfel de anemii pot fi sistematizate în modul următor:

1. Maladii cronice inflamatorii de origine infecţioasă care includ tuberculoza, pneumoniile, infecţiile cronice pulmonare, endocardita bacteriană, osteomielita, inflamaţii pelviene etc.
2. Maladii cronice inflamatorii neinfecţioase - sarcoidoza, artrita reumatoidă, lupus eritematos de sistem.
3. Tumorile maligne – carcinomul, limfomul, sarcomul.

Patogenie. Anemia din bolile cronice de obicei nu este interpretată corect, în majoritatea cazurilor fiind considerată ca o modificare hematologică obişnuită în patologiile enumerate mai sus. În realitate această anemie se dezvoltă prin câteva mecanisme caracteristice pentru bolile cronice. Ele sunt următoarele:

1. Deficit relativ de fier, care este creat în urma acţiunii a două substanţe:

a) Apolactoferina – o proteină produsă de fagocite ca răspuns la procesul inflamator. Ea pătrunde în sânge şi are însuşirea de a conjuga ionii de fier. Apolactoferina preia fierul de la transferină din circulaţie şi de la eritrocitele distruse îl redă fagocitelor mononucleare, care la rândul lor depozitează fierul sub formă de feritină şi hemosiderină.

b) Interleukina-I (IL-I) este produsă de monocite şi macrofage din focarul de inflamaţie. IL-I cauzează febra şi stimulează reţinerea fierului de macrofage, limitând în acest fel cantitatea de fier necesară pentru dezvoltarea microbilor.

Ca rezultat al acestor mecanisme rămâne mai puţin fier pentru eritropoieză. Cu alte cuvinte conţinutul fierului în organism nu se micşorează, dar are loc o redistribuire a ionilor de fier prin depozitarea lor în ţesuturi şi ca urmare este limitată cantitatea de fier pentru eritropoieză.

2. S-a dovedit că în bolile cronice inflamatorii se micşorează moderat durata vieţii eritrocitelor (de la 120 de zile până la 60-90 de zile), ceea ce la fel contribuie la dezvoltarea anemiei.

Mecanismul de scurtare a vieții eritrocitelor deocamdată nu este descifrat.

3. La pacienții cu boli cronice inflamatorii se depistează și o insuficiență relativă a măduvei oaselor. În 50% din cazurile de maladii cronice inflamatorii este scăzut nivelul eritropoietinei, ce se reflectă negativ asupra eritropoiezei. Cauza micșorării nivelului eritropoietinei nu este clară.

Mecanismele descrise contribuie la dezvoltarea anemiei în maladiile cronice inflamatorii.

Tabloul clinic. Manifestările clinice ale acestei anemii includ simptomele maladiei de bază, pe fundalul căreia s-a dezvoltat anemia, ultima fiind însoțită de semnele unui sindrom anemic moderat. Conținutul hemoglobinei și numărul eritrocitelor se micșorează lent. De aceea sindromul anemic nu agravează brusc starea pacientului. Anemia de obicei se dezvoltă după 4-8 săptămâni de la apariția procesului inflamator.

Investigații de laborator. În majoritatea cazurilor anemia este normocromă și normocitară, însă uneori poate fi și moderat hipocromă. Conținutul hemoglobinei de obicei scade până la 80-100 g/l. Numărul reticulocitelor este normal sau ușor crescut. Numărul de leucocite și trombocite depinde de boala de bază.

Concentrația fierului seric este sub limita de jos a cifrelor normale sau scăzută. Capacitatea totală de fixare a fierului este moderat micșorată. Feritina în ser care caracterizează rezervele de fier în organism este crescută sau normală spre deosebire de anemia fierodeficitară. Procentul de sideroblaști în măduva osoasă este micșorat.

Diagnostic pozitiv. Stabilirea diagnosticului se bazează pe prezența semnelor clinice ale uneia din maladiile cronice, care se pot asocia cu astfel de anemie. Importante sunt și datele de laborator: anemia normocromă normocitară, fierul seric normal sau puțin micșorat, nivelul normal sau crescut al feritinei.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte anemii din grupa anemiilor ca rezultat al dereglării formării eritrocitelor (vezi clasificarea anemiilor).

Anemiile B_{12}-deficitară și prin deficit de acid folic se deosebesc prin caracterul megaloblastic al hemopoiezei.

Anemia aplastică hematologic se manifestă prin pancitopenie cu limfocitoză în hemogramă ce nu se observă în cazurile de anemie din bolile cronice.

Anemia din bolile cronice poate fi diferențiată, fără dificultăți, de anemia renală prin simptomele clinice și de laborator

ale insuficienței renale.

Anemia la pacienții cu metastaze ale cancerului în măduva oaselor se manifestă prin simptomele tumorii maligne respective. Metastazele în măduva oaselor pot fi depistate prin examinarea citologică și histologică (prin trepanobiopsie) a măduvei oaselor.

Cel mai frecvent anemia din bolile cronice trebuie diferențiată de anemia fierodeficitară foarte des întâlnită la persoanele de toate vârstele. În același timp nu se exclude ca una din bolile cronice nominalizate să se dezvolte la o persoană care deja suferea de anemie fierodeficitară. Pornind de la aceste considerente, în fiecare caz de anemie pe fundalul bolilor cronice e necesară o investigație detaliată a indicilor ce caracterizează conținutul fierului în organism. După cum a fost relatat, în anemia din bolile cronice conținutul fierului seric este normal sau puțin scăzut, este majorat nivelul feritinei în ser, este redusă capacitatea de fixare a fierului. În cazurile de anemie fierodeficitară fierul seric este pronunțat scăzut, este micșorat nivelul feritinei în ser, este crescută capacitatea de fixare a fierului seric. Eritrocitele în anemia fierodeficitară sunt hipocrome, pe când în anemia din bolile cronice mai frecvent sunt normocrome.

Importante sunt și manifestările clinice. Anemia fierodeficitară evoluează nu numai cu sindromul anemic, dar și cu cel sideropenic specific pentru ea. Deseori este evidentă și cauza deficitului de fier care, de asemenea, confirmă originea fierodeficitară a anemiei.

Tratament. Administrarea preparatelor de fier nu este însoțită de eficacitate, de aceea ele nu se recomandă pentru tratamentul anemiilor din bolile cronice. Starea se ameliorează după vindecarea maladiei de bază. Rareori pot apărea indicații pentru transfuzii de masă eritrocitară, însă ele prezintă risc înalt de infectare a bolnavilor cu virusul hepatitei, SIDA cu consecințe grave.

La momentul actual în tratamentul anemiilor din bolile cronice cu eficacitate înaltă se utilizează preparatele eritropoietinei recombinante umane (Eprex, Recormon). Ele se administrează mai frecvent câte 2000 UI subcutan sau intravenos de 3 ori/săptămână. Eficacitatea hematologică se manifestă peste 2-3 săptămâni de la începutul tratamentului. Eritropoietina tot mai frecvent folosită în hematologia clinică prezintă o alternativă avantajoasă a hemotransfuziilor.

Anemia renală

Anemia se depistează aproximativ în 25% din cazuri de diverse patologii renale până la dezvoltarea uremiei. Scăderea conținutului hemoglobinei și numărului de eritrocite corelează cu gradul și durata azotemiei.

Etiopatogenie. Anemia în insuficiență renală cronică este de origine complexă și include câteva mecanisme, cel mai important din ele fiind dereglarea producerii în rinichi de către aparatul juxtaglomerular a eritropoietinei. Ultima stimulează diferențierea și activitatea mitotică a celulelor rândului eritrocariocitar din măduva osoasă. S-a dovedit că în rinichi se sintetizează 90% din cantitatea totală de eritropoietină, restul 10% formându-se extrarenal la nivelul ficatului, splinei și plămânilor.

Factorul de bază care intensifică formarea eritropoietinei de către rinichi este hipoxia, inclusiv și cea de origine anemică. În cazurile de uremie, ca urmare a distrucției parenchimului renal, formarea eritropoietinei brusc scade, ceea ce conduce la reducerea stimulării eritropoiezei.

În dezvoltarea anemiei în insuficiența cronică renală are importanță și hemoliza eritrocitelor cauzată de mai mulți factori. A fost stabilit că eritrocitele unei persoane sănătoase incubate în serul bolnavilor cu insuficiență cronică renală se hemolizează, ultima se micșorează în intensitate, dacă serul este de la bolnavul preventiv dializat. Eritrocitele bolnavilor în ser de la un om sănătos nu se distrug. Aceste date confirmă că hemoliza în insuficiența renală este extracelulară. Se presupune că hemoliza eritrocitelor este o urmare a acidozei și a compușilor fenolului care se acumulează în sângele bolnavilor cu uremie. Altă cauză a hemolizei eritrocitelor este microangiopatia care la fel este o complicație a insuficienței cronice renale. Uremia afectează endoteliul capilarelor din care cauză se inițiază hipercoagulare. Eritrocitele trecând prin aceste capilare se distrug mecanic, ceea ce se confirmă prin apariția în circulație a fragmentelor de eritrocite. Distrucția mecanică a eritrocitelor are loc și în timpul procedurii de hemodializă.

Pierderile mici de sânge în timpul hemodializei, colectarea frecventă a sângelui pentru investigații contribuie la pierderea fierului și prin urmare la anemizare.

Astfel, cauzele principale ale anemiei renale sunt formarea

insuficientă a eritropoietinei în rinichi, hemoliza eritrocitelor, influența toxică asupra măduvei oaselor a diferitelor substanțe, care se rețin în sânge la bolnavii cu uremie, microhemoragiile iatrogene în timpul dializei și colectărilor frecvente de sânge pentru investigațiile necesare de laborator în scopul aprecierii în dinamică a funcțiilor renale.

Tabloul clinic. În tabloul clinic de rând cu sindromul anemic sunt prezente sindroamele renale în perioada de uremie.

Investigații de laborator. În aspect hematologic se evidențiază anemie normocromă, normocitară cu prezența eritrocitelor deformate și fragmentelor de eritrocite (schizocite). Numărul de leucocite și trombocite este în limite normale. Analizele biochimice ale sângelui și datele de examinare a urinei corespund patologiei de bază a rinichilor în faza de uremie.

Diagnostic pozitiv. Stabilirea diagnosticului de anemie renală se bazează pe prezența semnelor clinice ale uneia din maladiile rinichilor asociate cu sindromul anemic. Rolul hotărâtor aparține datelor de laborator care confirmă patologie renală și insuficiență cronică renală.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu anemiile ca rezultat al formării insuficiente a eritrocitelor - anemiile fierodeficitare, anemia B_{12}-deficitară, anemia prin deficit de acid folic, anemia aplastică, anemia din bolile cronice. Modificările hematologice și clinice în aceste anemii sunt caracteristice pentru fiecare din ele (vezi anemiile enumerate) și se deosebesc de cele observate în anemia renală. Decisive în diagnosticul diferențial sunt semnele de laborator ale uremiei și patologiei renale respective.

Tratament. Până nu demult în tratamentul anemiilor renale se foloseau hemotransfuzii, medicamente androgenice în scopul stimulării eritropoiezei. Se asociau, de asemenea, acidul folic, preparatele de fier.

În prezent metoda de elecție, care asigură cea mai înaltă eficacitate, se consideră utilizarea eritropoietinei recombinante umane. De o popularitate deosebită se bucură preparatul "Eprex" produs de firma Iansen Silag. Recent Л.С.Бирюкова cu coautorii săi (2002) a publicat rezultatele folosirii Eprexului în tratamentul anemiilor în cazurile de insuficiență renală cronică supuse hemodializei. Preparatul a fost administrat câte 2000-4000 UI de 3 ori în săptămână intravenos. Eficacitatea a fost observată peste 3-4 săptămâni. Conținutul hemoglobinei s-a majorat până la 110-120 g/l. Doza de menținere constituie 2000 UI de 3 ori în

săptămână. 92% din bolnavi timp de un an n-au necesitat hemotransfuzii, ceea ce este foarte important din punctul de vedere al riscului de transmitere a infecţiilor periculoase (hepatitei virale, HIV/SIDA etc.) prin transfuzii. Tratamentul cu Eprex are caracter substituitiv, fapt pentru care preparatul trebuie folosit pe tot parcursul insuficienţei cronice renale.

Diagnosticul diferenţial al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor

Sindromul clinic de bază al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor (anemie fierodeficitară, B_{12}-deficitară, prin deficit de acid folic, aplastică etc.) este cel anemic, ale cărui manifestări sunt identice pentru toate aceste maladii, ceea ce creează dificultăţi în concretizarea formei nozologice a anemiei.

Experienţa de lucru ne demonstrează, că în practica medicală se ţine cont numai de acest sindrom şi de unele date de laborator, din care cauză nu se stabileşte diagnosticul corect. Cel mai frecvent figurează concluzia "anemie de origine neclară". În acelaşi timp pentru fiecare anemie sunt caracteristice anumite particularităţi clinice şi de laborator, care contribuie la diagnosticul diferenţial cu precizarea formei concrete de anemie (tabelul 10).

Specific pentru anemia fierodeficitară este sindromul sideropenic cauzat de modificările trofice în ţesuturi ca urmare a deficitului de fier. Depistarea acestui sindrom şi a unei cauze care contribuie la deficitul de fier prezintă o argumentare importantă pentru a suspecta anemia fierodeficitară. Diagnosticul se confirmă prin examenul de laborator. Eritrocitele sunt hipocrome cu predomi-narea microcitelor. Conţinutul fierului seric şi nivelul feritinei sunt scăzute.

În cazurile de anemie sideroacrestică sindromul sideropenic lipseşte. Eritrocitele sunt hipocrome, însă conţinutul fierului seric şi al feritinei este considerabil majorat. În măduva oaselor creşte procentul sideroblaştilor ce confirmă acumularea fierului în ţesuturi.

Anemiile din bolile cronice de asemenea evoluează fără sindromul sideropenic. Eritrocitele sunt hipocrome sau normocrome. Fierul seric este în limitele normale ori puţin scăzut. Nivelul feritinei este normal. Aşadar, depistarea anemiei hipocrome pe fundalul normal al feritinei şi fierului seric asoci-

ată cu un proces infecțios sau inflamator de origine neinfecțioasă permite de a considera indicii scăzuți ai hemoglobinei și numărului de eritrocite ca rezultat al dezvoltării anemiei din bolile cronice.

Tipic pentru anemia B_{12}-deficitară este sindromul neurologic, care se dezvoltă numai la această anemie. Menționăm, că în condițiile de deficit al vitaminei B_{12} se dereglează sinteza membranei mielinice a fibrelor nervoase din acizi grași și în același timp suferă scindarea acestor acizi cu acumularea în organism a substanțelor intermediare (acidul metilmalonic ș.a.) toxice pentru sistemul nervos. Ca urmare a acestor schimbări se dezvoltă sindromul de mieloză funiculară. Impulsurile nervoase cu greu se transmit prin fibrele nervoase demielinizate la organul efector (mușchii striați) și bolnavii acuză slăbiciune pronunțată în mâini și îndeosebi în picioare, exprimându-se că picioarele sunt "de vată". De asemenea ei simt dureri și amorțeală în mâini și picioare. Spre deosebire de anemia fierodeficitară, la pacienții cu anemie B_{12}-deficitară lipsește sindromul de sideropenie.

Se poate trage concluzia că pe baza manifestărilor clinice în mare măsură este posibil diagnosticul diferențial dintre anemia fierodeficitară și B_{12}-deficitară.

Diagnosticul de anemie B_{12}-deficitară se confirmă prin investigarea măduvei oaselor și sângelui periferic. În deficitul vitaminei B_{12} maturația nucleelor eritrocariocitelor întârzie față de maturația citoplasmei. Ultima se hemoglobinizează, iar nucleul rămâne "tânăr", cu cromatină fină. Ca urmare, citoplasma și nucleul eritrocariocitelor se dezvoltă asincron - simptom morfologic depistat la studierea măduvei oaselor pentru anemia B_{12}-deficitară. Concomitent crește procentul eritrocariocitelor în punctatul medular.

Importante sunt modificările morfologice ale eritrocitelor, care variază mult în dimensiuni (anizocitoză) - de la schizocite până la megalocite (eritrocite cu diametrul de 15μ). Eritrocitele sunt foarte diverse după formă (poichilocitoză). Hipocromia lipsește, eritrocitele dimpotrivă sunt hipercrome. În unele eritrocite se observă rămășițe de substanță nucleară (corpuscul Jolly) ori de membrană a nucleului (inele Kebot). Se observă și leucopenie moderată, frecvent are loc hipersegmentarea nucleului neutrofilelor. Se micșorează și numărul de trombocite, dar niciodată nu se dezvoltă sindromul hemoragic.

Tabelul 10

Diagnosticul diferențial al anemiilor prin dereglări de formare a eritrocitelor

Forma anemiei	Sindroamele clinice				Datele principale de laborator								
	Sideropenic	*Gastroentero-logic*	*Neurologic*	*Hemoragic*	*Anemie*	*Leucopenie*	*Trombopenie*	*Anizocitoză*	*Poichilocitoză*	*Megalocite*	*Eritropoieză megaloblastică*	*Fierul seric*	*Feritina*
Anemie fierodeficitară	+	+	–	–	hipocromă	–	–	+	+	–	–	scăzut	scăzută
Anemie sideroacrestică	–	–	–	–	hipocromă	–	–	+	+	–	–	majorat	ridicată
Anemii inflamatoare	–	–	–	–	hipocromă, normocromă	–	–	+	+	–	–	normal, scăzut	normală
Anemie B_{12}-deficitară	–	+	+	–	hipercromă	+	+	+++	+++	+	+	normal, majorat	normală
Anemie prin deficitul acidului folic	–	+	–	–	hipercromă	+	+	+++	+++	+	+	normal, majorat	normală
Anemie aplastică	–	–	–	+	normocromă	+	+	+	+	–	–	majorat	crescută
Anemie metaplastică	–	–	–	±	normocromă	±	±	+	+	±	±	normal, majorat	normală

Criza reticulocitară la a 4-a - a 5-a zi de tratament cu vitamina B_{12} confirmă definitiv diagnosticul de anemie B_{12}-deficitară.

Modificările hematologice care se depistează la bolnavii cu anemie prin deficit de acid folic sunt similare celor care se observă în cazurile de anemie B_{12}-deficitară. Spre deosebire de anemia B_{12}-deficitară, anemia prin deficit de acid folic nu evoluează cu sindromul neurologic, deoarece acidul folic nu contribuie la formarea membranei mielinice a fibrelor nervoase. Acidul folic nu participă nici la scindarea acizilor grași din care cauză la acești bolnavi nu se acumulează produse intermediare de tipul acidului metilmalonic, care se formează ca urmare a dereglării procesului de scindare a acizilor grași la pacienții cu anemie B_{12}-deficitară.

Diagnosticul definitiv se confirmă prin tratamentul de probă efectuat în felul următor. În primul rând se administrează vitamina B_{12} în doza 1000 µkg/zi. Lipsa crizei reticulocitare peste 4-5 zile exclude anemia B_{12}-deficitară. Apoi se utilizează acid folic câte 5 mg de 3 ori/zi și dacă peste 4-5 zile apare reticulocitoză se confirmă diagnosticul de anemie prin deficit de acid folic.

Anemia aplastică, spre deosebire de celelalte anemii, se caracterizează prin trei sindroame principale (anemic, hemoragic și de complicații infecțioase) două din ele (hemoragic și de complicații infecțioase) întâlnite numai în cazurile de anemie aplastică. În analiza sângelui periferic se depistează pancitopenie (anemie, leucopenie, trombocitopenie) pronunțată cu limfocitoză în hemogramă. Eritrocitele sunt normocitare, normocrome. Conținutul fierului seric și nivelul feritinei sunt considerabil crescute. Punctatul medular este sărac în celule și se caracterizează prin reducerea țesutului hematopoietic. Procentul limfocitelor este majorat. Diagnosticul definitiv de anemie aplastică se stabilește prin trepanobiopsie. În cavitățile medulare predomină țesutul adipos cu reducerea substanțială a celui hematopoietic.

Anemiile metaplastice sunt însoțite de simptomele maladiei care a afectat măduva oaselor (metastaze ale cancerului, leucemii ș.a.). Diagnosticul se confirmă prin examinarea citologică și histologică a măduvei oaselor.

Date hematologice caracteristice pentru anemia renală nu există. La stabilirea diagnosticului de anemie renală contribuie depistarea insuficienței cronice renale.

Așadar, pe baza datelor descrise mai sus putem trage concluzia, că există posibilități de a concretiza forma de anemie,

deoarece fiecare are semne clinice și de laborator caracteristice numai pentru ea.

Anemiile hemolitice

Anemiile hemolitice prezintă anemiile ca rezultat al hiperdistrucției eritrocitelor. Anemiile hemolitice constituie aproximativ 11% din numărul total al anemiilor. Ele afectează persoanele de orice vârstă.

În normă durata medie a vieții eritrocitelor este de circa 120 de zile. Distrucția (hemoliza) lor fiziologică are loc predominant în măduva oaselor. În ficat și splină se distrug vreo 15% din eritrocite.

În cazurile de hemoliză patologică durata vieții eritrocitelor se poate micșora până la 15-20 de zile, uneori și până la câteva zile. În aceste situații distrucția eritrocitelor depășește mult formarea lor, având ca urmare micșorarea numărului de eritrocite și a nivelului hemoglobinei într-o unitate de volum al sângelui (anemie).

De menționat, că măduva oaselor la un adult poate produce eritrocite de 6-8 ori mai mult decât în normă. De aceea o hemoliză slab ori moderat exprimată, de obicei, este compensată de măduva oaselor și conținutul hemoglobinei poate fi normal ori subnormal.

Pentru a înțelege cauzele hemolizei patologice și mecanismul de realizare a hiperdistrucției eritrocitelor, ce se află la baza clasificării anemiilor hemolitice, e necesar de a însuși în primul rând de ce eritrocitele în normă au durata vieții de 120 de zile.

În cele 4 luni de supraviețuire eritrocitele fiind în circulație sunt supuse unor multiple solicitări fizice și chimice. Având diametrul mediu 7,2-7,5μ, ele sunt nevoite să treacă prin capilarele cu diametrul de 2-3μ și prin spațiile intersinusuale ale splinei cu un diametru și mai mic (0,5μ). Pentru a trece prin aceste capilare eritrocitele își modifică forma - din rotunde devin alungite, acomodându-se în așa fel la diametrul capilarelor. În fiecare minut eritrocitele trec de două ori printr-un capilar cu un diametru mult mai mic decât diametrul propriu. În decursul existenței lor ele vin și pleacă din inimă de circa 500 000 de ori și parcurg o distanță de circa 150-200 km, din care aproape jumătate prin teritorii înguste. Așadar, eritrocitele sunt supuse permanent unor acțiuni de compresie și deformare, care se reflectă negativ asupra membranei. S-a constatat că membrana eritrocitară, dacă are o structură normală, rezistă la aceste

schimbări apoximativ 120 de zile, ulterior are loc distrucția eritrocitelor.

În afară de aceasta, eritrocitele pătrund în circulație din măduva oaselor cu un anumit echipament de enzime, care asigură metabolismul lor cu formarea energiei necesare pentru a funcționa. De menționat, că enzimele în eritrocite doar se consumă fără a fi restabilite, deoarece ele sunt celule fără nucleu și organite citoplasmatice. Rezerva de enzime se epuizează peste 120 de zile, factor care, de rând cu uzarea membranei, contribuie la distrucția fiziologică a lor în acest termen.

O anumită importanță pentru activitatea eritrocitelor are și structura normală a globinei - partea proteică a hemoglobinei.

Așadar, la asigurarea activității și duratei normale a vieții eritrocitelor contribuie calitatea membranei lor, un șir de enzime intraeritrocitare, structura globinei. Importantă este și lipsa unor factori extraeritrocitari (anticorpi antieritrocitari, substanțe chimice, toxice, traumatism mecanic etc.), care pot influența negativ asupra supraviețuirii eritrocitelor.

Membrana eritrocitelor este formată din două straturi de proteine și unul (stratul mediu) de lipide, care având o anumită structură înzestrează eritrocitele cu proprietăți deosebite - elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă. Elasticitatea membranei permite eritrocitelor să-și schimbe forma și să se acomodeze la diametrul mic al capilarelor. Dacă pe parcurs, ca rezultat al traumatismelor mecanice fiziologice, din eritrocite se rupe o părticică, capetele membranei se apropie și se restabilește din nou integritatea eritrocitului, care continuă să activeze. Această "operație plastică" numită plasticitatea eritrocitară, este efectuată de un component al proteinelor membranei eritrocitare - spectrina, care posedă funcție contractilă și apropie capetele membranei traumate. Membrana eritrocitelor are o permeabilitate selectivă, fiind o barieră, la nivelul căreia au loc schimbări între celulă și mediul înconjurător. De exemplu, membrana eritrocitară permite ionilor de Na^+ să pătrundă în eritrocit doar într-o anumită cantitate, determinând predominarea în eritrocite a ionilor de K^+.

În cazurile de dereglare a structurii proteinelor sau a lipidelor membranei eritrocitare, funcțiile ei de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă sunt diminuate. Astfel de eritrocite nu se pot acomoda la diametrul mic al capilarelor. Ca rezultat, ele se traumează mult mai ușor, fără o eventuală restabilire a integrității. În eritrocite pătrund mai mulți ioni de Na^+

și o dată cu el apa, care provoacă umflarea lor, pregătindu-le pentru distrugerea accelerată și înainte de timp dezvoltarea anemiilor hemolitice, constituind grupul membranopatiilor.

A fost menționat că energia necesară pentru funcționarea eritrocitelor se produce cu participarea enzimelor intraeritrocitare. S-a stabilit, că 90% din energia totală se formează prin glicoliză. Există cazuri de deficit ereditar al uneia din enzimele eritrocitare. La aceste persoane se deregleazã metabolismul și formarea energiei în eritrocite, ceea ce determină distrugerea lor rapidă cu apariția anemiilor hemolitice, numite enzimopatii sau enzimopenii.

Importantă pentru activitatea și stabilitatea eritrocitelor este structura globinei. Ea constă din acizi aminici, situați în anumită ordine în lanțuri polipeptidice. Dereglarea sintezei de acizi aminici cu micșorarea numărului lor (schimbări cantitative) sau schimbarea locului acizilor aminici în lanțuri (schimbări calitative) are ca urmare hiperdistrucția eritrocitelor cu dezvoltarea anemiilor hemolitice, numite hemoglobinopatii.

Eritrocitele pot fi distruse mecanic la pacienții cu splenomegalii masive, hemangiomatoză, cu plastia valvelor cardiace, după un marș de lungă durată. Provoacă hemoliza eritrocitelor intoxicările cu substanțe chimice toxice, plasmodiul malariei.

Datele despre cauzele hemolizei eritrocitelor au stat la baza clasificării anemiilor hemolitice. Unele cauze au origine ereditară, altele sunt dobândite. De aceea deosebim două grupe mari de anemii hemolitice: ereditare și dobândite. Vă familiarizăm cu cele mai răspândite forme de anemii hemolitice, incluse în clasificare.

Clasificarea anemiilor hemolitice

Anemiile hemolitice ereditare

I. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitare (membranopatii):

1. Dereglarea structurii proteinelor membranei eritrocitare
a) microsferocitoza ereditară
b) eliptocitoză (ovalocitoză) ereditară
c) stomatocitoza ereditară
2. Dereglarea structurii lipidelor membranei eritrocitare
a) acantacitoză ereditară
b) anemie hemolitică ereditară determinată de dereglarea de

reînnoire a fosfatidilcolinei

II. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitare (enzimopatii):

1. Deficitul de enzime ale șuntului pentozelor: glucozo-6-fosfat dehidrogenaza

2. Deficitul de enzime ale glicolizei anaerobe:

a) deficit de piruvat-kinază

b) deficit de glucozo-fosfat-izomerază

c) deficit de hexokinază

d) deficit de fosfofructokinază

e) deficit de fosfoglicerokinază etc.

3. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării metabolismului glutationului

a) deficit de glutation-reductază

b) deficit de glutation-peroxidază

c) deficit de glutation-sintetază

4. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor care participă la utilizarea ATP

a) deficit de adenozintrifosfatază

b) deficit de adenilat-kinază

5. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării metabolismului nucleotidelor:

deficit al ribofosfat-pirofosfat-kinazei

III. Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii sau sintezei lanțurilor de globină (Hemoglobinopatiile):

1. Anemiile ca rezultat al dereglării de sinteză a lanțurilor de globină:

diverse forme de talasemie

2. Anemiile ca rezultat al dereglărilor structurale ale globinei

a) Hemoglobinopatiile S, C, D, E. ș.a.

b) Hemoglobinopatiile cu hemoglobine instabile.

Anemiile hemolitice dobândite

I. Anemiile hemolitice ca rezultat al acțiunii anticorpilor antieritrocitari:

1. Anemiile hemolitice izoimune

a) boala hemolitică a nou-născutului

b) anemiile hemolitice posttransfuzionale

2. Anemiile hemolitice autoimune prin anticorpi împotriva antigenilor eritrocitelor din sângele periferic

A. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la cald

a) idiopatice

b) simptomatice (pe fundalul altor maladii: leucemie limfocitară cronică, limfoame maligne, mielofibroză idiopatică, lupus eritematos de sistem, artrită reumatoidă, hepatite etc.)

B. Anemiile hemolitice cu anticorpi la rece

a) idiopatice

b) simptomatice (pe fundalul altor maladii: mielofibroză idiopatică, leucemie limfocitară cronică)

C. Anemiile hemolitice cu aglutinine complete la rece

a) idiopatică (boala cu aglutinine la rece)

b) simptomatice (pe fundalul mononucleozei infecţioase, pneumoniei virale)

D. Anemiile hemolitice cauzate de hemolizine bifazice (hemoglobinuria paroxistică a frigore)

a) idiopatice

b) simptomatice (la bolnavii de sifilis)

3 Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi împotriva antigenilor eritrocariocitelor măduvei oaselor

a) idiopatice

b) congenitale de tipul Blackfan-Diamond

c) simptomatice (pe fundalul timomului, leucemie limfocitară cronică, maladia Hodgkin, lupus eritematos de sistem)

II. Anemiile hemolitice ca rezultat al modificării structurale a membranei eritrocitare, determinată de mutaţie somatică (maladia Marchiafava-Micheli)

III. Anemiile hemolitice ca rezultat al distrucţiei mecanice a eritrocitelor:

a) hemoglobinuria de marş

b) plastia valvelor cardiace

c) hemangiomatoză

d) splenomegalii masive

e) sindromul coagulării intravasculare diseminate

f) sindromul hemolitic uremic

g) purpura trombocitopenică trombohemolitică

IV. Anemiile hemolitice prin acţiunea agenţilor chimici

a) prin acţiunea plumbului şi altor metale grele

b) intoxicare cu acizi

c) prin acţiunea substanţelor hemolitice organice

d) prin abuz de alcool cu afectarea ficatului (sindromul Zieve)

V. Anemiile hemolitice prin acţiunea agenţilor infecţioşi (malaria, toxoplasmoza)

În fiecare caz e necesar să se determine forma concretă de ane-

mie hemolitică, conform căreia se va prescrie tratamentul. În primul rând trebuie confirmat caracterul hemolitic al anemiei.

Pentru anemiile hemolitice sunt caracteristice sindromul anemic și cel hemolitic. Dacă sindromul anemic este comun pentru toate anemiile și se manifestă prin aceleași simptome (slăbiciune, acufene, vertijuri, palpitații, dispnee la efort fizic, tahicardie), apoi sindromul hemolitic se întâlnește numai în cazurile de anemii hemolitice. El se află la baza diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice de alte grupe de anemii.

Sindromul hemolitic clinic se manifestă prin paloarea tegumentelor cu icter, culoarea întunecată a urinei, prezența în unele cazuri a splenomegaliei. Datele de laborator depistează semne de distrucție sporită a eritrocitelor (bilirubinemie din contul fracției indirecte, urobilinurie, majorarea concentrației stercobilinogenului, scăderea conținutului haptoglobinei serice) și de hiperproducere a eritrocitelor (reticulocitoza, hiperplazia țesutului eritroid al măduvei oaselor). Pot apărea și schimbări morfologice megaloblastice ale eritrocitelor și ale eritrocariocitelor cauzate de deficitul de acid folic ca rezultat al consumării excesive a acidului folic în legătură cu proliferarea compensatorie înaltă a țesutului eritroid.

O metodă importantă de confirmare a hemolizei constă în marcarea eritrocitelor cu crom radioactiv (Cr^{51}), care permite de a determina nu numai scurtarea duratei de viață a eritrocitelor, dar și de a stabili locul hiperdistrucției eritrocitare.

Gradul de anemie, de icter și al celorlalte schimbări de laborator depinde de intensitatea hemolizei.

Trebuie de menționat faptul că ficatul poate conjuga bilirubina indirectă și elimina din organism bilirubina conjugată în cantitate de 3-4 ori mai mare decât cea care se formează în normă. Din această cauză la pacienții cu hemoliză slab pronunțată (ocultă) icterul și bilirubinemia pot lipsi. În astfel de situații unicul simptom, care confirmă distrucția sporită a eritrocitelor este reticulocitoza, deoarece măduva oaselor reacționează prin producerea crescută a eritrocitelor pentru a compensa distrucția lor. Deci, reticulocitoza este cel mai sensibil test al hemolizei și este un semn de laborator important în diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice de celelalte anemii. Din aceste considerente, la toți pacienții cu anemii este necesar ca analiza generală a sângelui să includă determinarea numărului de reticulocite, ce va contribui la diagnosticul diferențial al anemiilor la prima etapă de investigație.

Așadar, depistarea anemiei, reticulocitozei, hiperplaziei țesutului eritroid în măduva oaselor și bilirubinemiei cu bilirubină indirectă permite de a stabili diagnosticul de anemie hemolitică.

Unele forme de anemii hemolitice (maladia Marchiafava-Micheli, anemiile hemolitice prin distrucție mecanică a eritrocitelor ș.a.) decurg cu hemoliză intravasculară, din care cauză de rând cu simptomele generale de hemoliză se depistează hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie. Ultimele semne de laborator se află la baza diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice cu hemoliză intracelulară de cele cu hemoliză intravasculară.

Trebuie de menționat, că în unele cazuri la pacienții cu anemii hemolitice de lungă durată se dezvoltă sindromul de colestază cauzat de hiperviscozitatea bilei. Sindromul de colestază poate fi asociat cu fermentemie (ALAT și ASAT) și bilirubinemie directă, ce provoacă erori în diagnostic cu stabilirea diagnosticului de hepatită cronică. Tot din această cauză schimbările relatate în unele cazuri sunt considerate ca, contraindicații pentru splenectomie, ceea ce nu este corect. Experiența ne demonstrează că splenectomia este suportată fără complicații, iar ca urmare dispare fermentemia și se normalizează conținutul bilirubinei.

După confirmarea diagnosticului de anemie hemolitică este necesar să se efectueze diagnosticul diferențial dintre diferite anemii hemolitice în scopul stabilirii formei concrete de anemie hemolitică, ceea ce are importanță în elaborarea tacticii de tratament adecvat.

Diagnosticul diferențial se realizează fără dificultăți deosebite, deoarece pentru fiecare formă nozologică de anemie hemolitică de rând cu simptomele generale de hemoliză sunt caracteristice unele semne de laborator, care nu se repetă la alte anemii hemolitice.

Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării structurii membranei eritrocitare (membranopatiile)

Anemia hemolitică ereditară microsferocitară

Este numită simplu " microsferocitoză ereditară " sau maladia Minkowsky-Chauffard. Acești autori (Minkowsky, 1900; Chauffard, 1907) printre primii au descris mai detaliat aspectele

clinice și de laborator ale microsferocitozei ereditare. Maladia se întâlnește frecvent, îndeosebi în țările Europei, având o incidență de un caz la 5000 de locuitori. Mai rar este răspândită în Japonia și în țările din Africa.

Etiologie. Fiind o maladie ereditară, microsferocitoza se transmite în majoritatea cazurilor (75%) autosomal dominant. În restul 25% din cazuri modul de transmitere este nedominant, probabil recesiv. În prima incidență ea se moștenește de la unul din părinți, indiferent de sex. Formele homozigote deocamdată nu au fost depistate.

Patogenie. La pacienții cu microsferocitoză ereditară este modificată structura proteinelor membranei eritrocitare. S-a constatat că schimbările membranei se referă la scăderea cantității și dereglarea structurii spectrinei, din care cauză diminuează funcțiile de elasticitate, plasticitate și permeabilitate selectivă a membranei eritrocitare. În astfel de eritrocite pătrund mai mulți ioni de Na^+ și apă, din care cauză ele capătă formă sferocitară. Forma sferică și reducerea funcției de elasticitate micșorează capacitatea eritrocitelor de a se deforma și de a se acomoda la diametrul mic al capilarelor, conducând la traumarea lor. Ea este deosebit de exprimată în timpul trecerii eritrocitelor prin spațiile intersinusuale foarte înguste (0,5μ) ale splinei. Concentrația scăzută a glucozei și colesterolului în aceste spații contribuie la o umflare și mai mare a eritrocitelor. Negativ asupra eritrocitelor în acest loc acționează și mediul acid. În afară de aceasta în spațiile intersinusuale ale splinei hemoconcentrația este crescută, având ca urmare o mișcare mai lentă a eritrocitelor, suferind timp mai îndelungat de influența negativă a condițiilor create în spațiile intersinusuale. Fiind propulsate de circulație prin ele eritrocitele pierd o părticică de membrană și devin mai mici. Toate cele descrise se repetă de fiecare dată când eritrocitele trec prin spațiile intersinusuale ale splinei și de fiecare dată pierd o parte de membrană tot mai mult micșorându-se în dimensiuni. După câteva astfel de circulații prin aceste spații eritrocitele sunt sechestrate și fagocitate de macrofagele splenice. Ca urmare a acestor procese splina se mărește în dimensiuni.

Așadar, nu splina este primar afectată și nu ea este cauza hiperdistrucției eritrocitare. Patologice sunt eritrocitele care se distrug în splina cu structură normală, din cauza condițiilor create în spațiile intersinusuale pentru eritrocitele defectate. Eritrocitele formate din eritrocariocite în măduva osoasă

pătrund în sângele periferic având dimensiuni normale. Fiind cu defect al membranei, ele devin microsferocite ulterior ca urmare a traumatismelor în spațiile intersinusuale ale splinei cu ruperea la fiecare trecere prin splină a câte o părticică din eritrocite din care cauză ele devin tot mai mici.

Tabloul clinic. Distrucția sporită a eritrocitelor clinic se manifestă prin sindromul anemic (cefalee, vertijuri, acufene, palpitații, dispnee la efort fizic, tahicardie) și sindromul de hemoliză (icter al sclerelor și tegumentelor, culoarea întunecată a urinei, bilirubinemie indirectă, urobilinurie ș.a.). Evoluția clinică a microsferocitozei ereditare este destul de variată. În unele cazuri maladia nu se evidențiază toată viața ori se manifestă tardiv la o vârstă înaintată. Sunt descrise observări clinice când primele simptome au apărut la vârsta de 60 de ani și mai avansată. În alte cazuri microsferocitoza ereditară se manifestă din primele luni de viață și decurge cu semne clinice foarte exprimate. Probabil, gravitatea evoluției clinice este în funcție de gradul de deficit de spectrină și prin urmare de gradul de afectare a membranei eritrocitelor.

La examinarea fizică a bolnavului se observa icter al sclerelor și tegumentelor. Pe gambe la o parte de pacienți apar ulcere trofice ca rezultat al dereglării microcirculației sanguine.

Dacă maladia debutează în copilărie, atunci în legătură cu hiperplazia măduvei oaselor și folosirea crescută a substanțelor plastice pentru producerea eritrocitelor se dereglează formarea oaselor. Se schimbă configurația craniului (craniu în formă de turn, nas în formă de șa, palatul dur înalt). Copiii rămân în creștere (statură joasă, infantilism) față de cei sănătoși.

Dacă maladia se manifestă după perioada de creștere, modificările descrise ale scheletului lipsesc.

Din partea organelor interne caracteristică este splenomegalia. Celelalte sisteme nu suferă schimbări esențiale și specifice.

Hemoliza periodic se intensifică (crize hemolitice), de obicei sub influența infecțiilor intercurente, după eforturi fizice, surmenaj, stresuri.

Maladia se poate complica cu tromboze mezenteriale, cu colelitiază pigmentară, însoțite de semnele clinice respective ale acestor stări patologice.

Investigații de laborator. Microsferocitoza ereditară se caracterizează prin date de laborator, care se depistează în toate cazurile de hiperhemoliză: anemie asociată de reticulocitoză, hiperplazia țesutului eritroid al măduvei oaselor bilirubinemie indirectă, uro-

bilinurie, scăderea conținutului haptoglobinei în ser.

Conținutul hemoglobinei este de obicei de 80-100 g/l, iar în timpul crizelor hemolitice poate să scadă până la 40-50 g/l. Eritrocitele sunt normocrome. Reticulocitoza variază de la 80‰ până la 250‰, în timpul crizelor hemolitice uneori crește până la 500‰.

Cel mai specific semn de laborator este prezența microsferocitelor pe frotiul sanguin. Procentul microsferocitelor oscilează între 20-25%, dar poate atinge și cifra de 90%. Așadar, diagnosticul de anemie ereditară microsferocitară se stabilește morfologic. Microsferocitele au diametrul de 5,5-6,5μ. Curba Price-Jones este deviată spre stânga.

De menționat, că eritrocitele devin microsferocite după stadiul de reticulocite. Din această cauză în timpul crizelor hemolitice, când reticulocitoza este pronunțată diametrul eritrocitelor poate avea valori normale. De aceea se recomandă de a determina diametrul eritrocitelor repetat în perioada fără criză hemolitică.

Elementele eritrocariocitare în măduvei oaselor sunt fără modificări morfologice specifice. Se observă numai creșterea procentului de eritrocariocite.

Rezistența osmotică a eritrocitelor este scăzută. În normă hemoliza eritrocitelor în soluție hipotonică de NaCl începe la 0,48% și este totală la 0,32%. În cazurile de microsferocitoză ereditară hemoliza eritrocitelor începe la 0,6-0,7% NaCl și este totală la 0,4%. Însă la o parte de pacienți rezistența osmotică a eritrocitelor este normală. În aceste cazuri se determină rezistența osmotică a eritrocitelor după incubația lor timp de 24 de ore în condiții sterile. La persoanele sănătoase după această modificare a testului de investigație a rezistenței osmotice a eritrocitelor nu se înregistrează schimbări evidente, în timp ce rezistența osmotică a eritrocitelor la bolnavii de microsferocitoză ereditară după incubația eritrocitelor timp de 24 de ore se micșorează esențial. Dar trebuie de ținut cont că schimbarea rezistenței osmotice a eritrocitelor nu este specifică pentru microsferocitoza ereditară.

Numărul de leucocite și trombocite nu suferă modificări. În timpul crizelor hemolitice se poate observa o leucocitoză moderată.

Diagnostic pozitiv. Prezența sindromului anemic si celui de hemoliză, splenomegalia, depistarea microsferocitelor cu diametrul mediu mai mic de 7μ pe frotiul sângelui periferic în cantitate mai mare de 20-25% permite de a stabili diagnosticul

de microsferocitoză.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu alte procese patologice însoțite de icter (icter mecanic, icter parenchimatos, bilirubinopatii) și cu alte forme de anemii hemolitice. Pentru a însuși mai ușor și mai perfect diagnosticul diferențial el va fi expus după descrierea celor mai frecvente forme de anemii hemolitice.

Tratament. Unica metodă eficace de tratament este splenectomia. Prin înlăturarea splinei eritrocitele nu mai trec prin cele mai înguste żone (spațiile intersinusuale) din circulația sanguină, creându-li-se astfel condiții mai bune de viață. Durata vieții eritrocitelor crește esențial, măduva oaselor dovedind să restituie numărul de eritrocite ce se distrug și în așa fel se normalizează conținutul hemoglobinei cu dispariția semnelor de hemoliză. Bolnavii se vindecă, deși eritrocitele vor rămâne tot microsferocite.

Splenectomia are indicații absolute, deoarece prelungirea hemolizei frecvent se complică cu colelitiază, care la o anumită etapă va necesita intervenție chirurgicală de urgență. În afară de aceasta bolnavul va rămâne fără două organe - vezica biliară și splina. Nicidecum nu se recomandă de a efectua colecistectomia fără splenectomie. Până la operație trebuie de colectat informație despre prezența calculilor în vezica și căile biliare pentru a determina volumul intervenției chirurgicale. În timpul operației chirurgul trebuie să caute minuțios spline accesorii și să le înlăture. În caz contrar va fi recidivă a hemolizei provocată de splina accesorie.

Splenectomia nu este realizată în cazurile cu prezența contraindicațiilor absolute. Ea de obicei nu se efectuează la pacienții cu forme clinice slab exprimate. Se recomandă de asemenea de a se abține de la splenectomie la copiii în vârstă până la 5 ani, din cauza frecvenței înalte a complicațiilor infecțioase, îndeosebi a pneumoniilor.

Transfuziile de masă eritrocitară se folosesc numai după indicații absolute, care pot apărea în timpul crizelor severe de hemoliză.

Prognosticul este favorabil. Maladia este curabilă.

Anemia hemolitică ereditară ovalocitară

Această anemie este numită simplu ”ovalocitoză ereditară” sau ”eliptocitoză ereditară”. Denumirea ei provine de la aspectul morfologic al eritrocitelor, care au formă ovală (eliptocitară). La persoanele sănătoase în sângele periferic se întâlnesc eritrocite

ovale, însă ele nu depășesc 10% din numărul total al eritrocitelor. În cazurile de ovalocitoză ereditară ovalocitele constituie 25-75%.

Se presupune că incidența ovalocitozei ereditare este aceeași ca și la microsferocitoza ereditară. În realitate numărul de pacienți înregistrați cu ovalocitoză ereditară este mult mai mic, aceasta explicându-se prin evoluția clinică asimptomatică a anemiei date în majoritatea cazurilor.

Etiologie. Anemia hemolitică ovalocitară este ereditară și se transmite preponderent autosomal dominant. Caracterul de transmitere mai rar poate fi și recesiv.

Patogenie. În anul 1980 Lio, Palek au publicat date despre dereglarea de formare a tetramerului spectrinei, din care cauză membrana eritrocitelor este modificată structural și ca urmare funcțiile ei de elasticitate și plasticitate sunt diminuate. Ovalocitele, ca și microsferocitele, se distrug în splină.

Tabloul clinic. În majoritatea cazurilor ovalocitoza ereditară se depistează ocazional la investigarea frotiului sângelui periferic. Mai rar maladia se evidențiază prin sindromul anemic și cel hemolitic, care cu nimic nu diferă clinic de microsferocitoza ereditară. La fel se depistează și splenomegalia.

Investigațiile de laborator se deosebesc de datele de laborator la microsferocitoză numai prin morfologia eritrocitelor, care în cazurile de ovalocitoză ereditară sunt ovale.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezența sindromului anemic, hemolitic, splenomegaliei și se confirmă morfologic prin depistarea eritrocitelor ovalocitare care constituie mai mult de 25%.

Tratament. Dacă ovalocitoza ereditară se evidențiază fără semne clinice tratamentul nu este necesar. În cazurile când ea decurge cu hemoliză se recomandă splenectomia, asigurând aceeași eficacitate ca și la microsferocitoza ereditară - vindecarea clinică a pacienților.

Stomatocitoza ereditară

Stomatocitoza ereditară prezintă o anemie hemolitică intracelulară, care se transmite autosomal dominant. Denumirea de stomatocitoză provine de la caracterul morfologiei eritrocitelor. Ultimele au o fâșie necolorată care traversează eritrocitul de la un capăt la altul și are formă de gură (stomă).

Stomatocitoza ereditară ca unitate nozologică a fost separată și descrisă de Lock și coaut. în anul 1961.

Se presupune, că la baza acestei maladii se află dereglările de structură a proteinelor membranei eritrocitare, din care cauză suferă cel mai mult permeabilitatea membranei, prin care pătrund mulţi ioni de Na^+ şi apa. Eritrocitele, fiind umflate, nu se pot acomoda la diametrul îngust al capilarelor şi îndeosebi la spaţiile intersinusuale ale splinei. Stomatocitele, ca şi microsferocitele, se distrug preponderent în splină.

Maladia poate exista ca o anomalie fără semne clinice. În cazurile care evoluează cu manifestări clinice nu se deosebeşte de microsferocitoza ereditară. Datele de laborator sunt la fel analogice.

Unicul semn de laborator specific pentru stomatocitoza ereditară este depistarea stomatocitelor pe frotiul sângelui periferic.

Tratamentul necesită numai formele maladiei cu manifestări de hemoliză. În aceste cazuri se recomandă splenectomia, care nu asigură o vindecare completă, însă substanţial micşorează intensitatea hemolizei şi ameliorează starea bolnavilor.

Acantocitoza ereditară

Acantocitoza ereditară prezintă o formă de anemie hemolitică foarte rar întâlnită cu transmitere autosomal recesivă. Denumirea de acantocitoză este determinată de schimbările morfologice ale eritrocitelor. Ele parcă sunt acoperite de spini regulaţi şi fini, iar pe frotiu apar ca frunzele de acant. Astfel de eritrocite se depistează uneori şi la pacienţii cu ciroză hepatică.

Modificările morfologice ale eritrocitelor şi hiperdistrucţia lor constituie rezultatul dereglării structurii lipidelor (fosfolipidelor şi acizilor graşi) membranei eritrocitare. De rând cu simptomele de hemoliză, la pacienţi se depistează retinită pigmentară, semne de afecţiune neurologică pronunţată. Eritrocitele se distrug în cantitate mai mare în splină.

În plasmă este micşorată cantitatea de trigliceride, de colesterol, fosfolipide şi a unor acizi graşi.

Diagnosticul de acantocitoză se stabileşte pe baza sindromului hemolitic şi a prezenţei acantocitelor în cantitate de 25-50% pe frotiul sângelui periferic.

Metode eficace de tratament care ar vindeca pacienţii nu sunt elaborate. Se poate obţine o ameliorare a stării generale a pacienţilor prin excluderea grăsimi-lor naturale din alimentaţie şi înlocuirea lor cu trigliceride mai bine absorbabile. Se adaugă vitaminele A, D, E şi preparate de calciu (Radu Păun,1997).

Anemiile hemolitice ereditare ca rezultat al dereglării activității enzimelor eritrocitelor (fermentopatiile, enzimopatiile)

Activitatea normală și durata vieții eritrocitelor depinde nu numai de structura membranei eritrocitare. O importanță deosebită are și formarea energiei suficiente în eritrocite, care se produce cu participarea enzimelor. După cum s-a menționat 90% din cantitatea totală de energie în eritrocite se formează din glucoză prin glicoliză. În metabolismul glucozei sunt implicate un șir de enzime. Deficitul ereditar al uneia din aceste enzime dereglează procesul de glicoliză, din care cauză se formează mai puțină energie, având drept consecință dereglarea echilibrului de ioni în eritrocite. În eritrocite pătrund mai mulți ioni de Na^+, prin urmare și apa. Eritrocitele ulterior, fiind umflate de apă, nu se pot acomoda la diametrul îngust al capilarelor și se distrug înainte de termen. Sechestrarea eritrocitelor se realizează în splină și ficat.

Caracterul de transmitere a deficitului de enzimele glicolizei este recesiv.

Această grupă de anemii hemolitice se află în stadiu de cercetare. Până la confirmarea originii lor de enzimopatii erau numite anemii hemolitice nesferocitare.

Există și anemii hemolitice ca rezultat al deficitului de enzime ale șuntului pentozelor. Cel mai frecvent se întâlnește deficitul glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (vezi descrierea acestei enzimopenii).

Manifestările clinice ale deficitului enzimelor glicolizei depind de gradul de deficit al acestor enzime. Deseori enzimopeniile parcurg ocult. În unele cazuri hemoliza este moderată, rareori severă. La pacienții cu hemoliză evidențiată se depistează sindromul anemic și cel hemolitic cu toate atributele lor clinice și de laborator. La majoritatea pacienților se constată splenomegalia, dar absența ei nu contrazice diagnosticul de enzimopatie.

Anemia cel mai frecvent este moderată (90-110 g/l). Eritrocitele n-au semne morfologice caracteristice pentru aceste anemii ce ar contribui la stabilirea diagnosticului. De obicei, la început se exclud restul grupelor de anemii hemolitice, apoi se determină activitatea enzimelor, deficitul cărora mai frecvent provoacă hemoliza.

Tratament specific nu este elaborat. În funcţie de intensitatea hemolizei se efectuează tratament simptomatic.

Anemia hemolitică ereditară ca rezultat al deficitului enzimei glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza în eritrocite

Deficitul enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G-6-PD) pentru prima dată a fost descris de Garson şi coaut. (1956). Gena responsabilă de sinteza G-6-PD este localizată pe cromozomul X.

Deficitul G-6-PD cel mai frecvent se întâlneşte în ţările europene mediteraneene - Grecia, Italia. El este răspândit de asemenea în unele ţări din Africa şi America Latină. Comparativ frecvent deficitul acestei enzime se înregistrează în Azerbaidjan. Foarte rar se întâlneşte în Republica Moldova.

Se presupune că incidenţa înaltă a deficitului G-6-PD în ţările numite mai sus este cauzată de răspândirea largă în trecut a malariei. Astfel, la populaţia din aceste zone geografice s-a produs o mutaţie în gena responsabilă de sinteza G-6-PD. Persoanele cu deficit de G-6-PD în eritrocite nu se îmbolnăvesc de malarie, deoarece acest agent infecţios nu parazitează în aşa eritrocite.

S-a dovedit că enzima G-6-PD are atribuţie la prevenirea oxidării glutationului în eritrocite. În cazurile de deficit al G-6-PD şuntul pentozelor nu este în stare să asigure o cantitate suficientă de glutation redus, din care cauză are loc oxidarea proteinelor, formarea de glutation oxidat. Procese de dereglare oxidativă pot surveni şi la nivelul proteinelor structurale şi al enzimelor conţinute în membrana eritrocitelor, conducând în cele din urmă la liza celulară. Distrucţia eritrocitelor are caracter intravascular.

Hemoliza în această patologie este provocată de unele medicamente cu capacitate oxidativă asupra glutationului. La astfel de medicamente se referă sulfanilamidele (norsulfazolul, streptocidul, sulfodimetoxina, etazolul, biseptolul), remediile antimalarice (acrichina, chinina, primachinul), derivatele nitrofuranului (furazolidonul, furadoninul, 5-NOK, nevigramonul), preparatele acidului izonicotinic (tubazidul, ftivazidul). Persoanelor cu deficit de G-6-PD le pot fi administrate din preparatele antimalarice delaghil, din sulfanilamide - ftalazol. În doze mici pot fi folosite aspirina, amidopirina, levomicetina,

preparatele sulfanilamide antidiabetice.

Preparatele numite mai sus, fiind administrate în doze mari, pot provoca crize hemolitice și la oamenii sănătoși.

Manifestările clinice depind mult de gradul de deficit al G-6-PD. În cazurile de deficit moderat hemoliza și crizele hemolitice se dezvoltă numai după acțiunea asupra eritrocitelor a factorilor care oxidează glutationul. Dacă deficitul de G-6-PD este foarte pronunțat, hemoliza poate fi permanentă cu intensificări după acțiunea factorilor provocatori.

Simptomele clinice pot apărea deja la a 2-a - a 3-a zi de la administrarea unuia din medicamentele cu însușire oxidativă. La început se observă ictericitate moderată, urină de culoare întunecată. Dacă administrarea medicamentului respectiv nu este suspendată, atunci la ziua a 4-a - 5-a se dezvoltă criză hemolitică cu eliminarea urinei de culoare neagră, deoarece hemoliza este intravasculară.

Din această cauză, de rând cu semnele clinice și datele de laborator, caracteristice pentru hemoliză în general, la pacienții cu deficit de G-6-PD sunt prezente hemoglobinemia, hemoglobinuria, poate fi și hemosiderinurie. Însă aceste manifestări ale hemolizei intravasculare, spre deosebire de maladia Marchiafava-Micheli, nu sunt permanente.

Conținutul hemoglobinei în timpul crizei uneori se micșorează până la cifre critice (20-30 g/l).

În cazurile de criză hemolitică severă apare febră, cefalee, vomă. În aceste condiții se poate dezvolta sindromul de coagulare intravasculară diseminată cu insuficiență poliorganică, în primul rând cu insuficiență renală acută.

În perioadele de criză poate fi leucocitoză cu semne de reacție leucemoidă de tip mieloid. Numărul de trombocite este normal. Morfologia eritrocitelor este fără particularități specifice patognomonice pentru această maladie. Pe frotiul sângelui periferic în unele eritrocite se observă corpi Heinz. Diagnosticul se confirmă prin determinarea activității enzimei G-6-PD.

Tratamentul acestei maladii este indicat numai în cazurile de dezvoltare a hemolizei. Măsurile terapeutice includ suspendarea medicamentelor care au declanșat hemoliza, administrarea riboflavinei câte 0,005 de 2-3 ori pe zi ori a flavinatului câte 2 mg de 3 ori pe zi intramuscular. Aceste remedii contribuie la reducerea glutationului. Se recomandă, de asemenea, preparatele vitaminei E în calitate de antioxidante.

În timpul crizelor hemolitice severe se întreprind măsuri de

profilaxie a insuficienței acute renale. În acest scop se efectuează diureză forțată, se infuzea-ză intravenos soluție de bicarbonat de sodiu de 4-5% în cantitate de 500-800 ml.

Deseori crizele hemolitice pot fi complicate cu sindromul de coagulare intravasculară diseminată, din care cauză se recomandă heparină sau fraxiparină și crioplasmă.

Pentru profilaxia crizelor hemolitice fiecare persoană cu deficit al G-6-PD trebuie să fie informată despre medicamentele care provoacă crize hemolitice. Sunt contraindicate vaccinările.

Prognosticul este favorabil. Persoanele cu deficit de G-6-PD sunt practic sănătoase și prin respectarea măsurilor de profilaxie pot fi în stare satisfăcătoare și apte de muncă toată viața.

Hemoglobinopatiile

Hemoglobina umană este constituită din două componente principale - hem și globină. Globina, proteina specifică, la rândul ei este formată din două perechi de lanțuri polipeptidice, două câte două identice. În baza modalității de împerechere a lanțurilor polipeptidice fiziologice (α, β, γ, δ) se diferențiază 6 tipuri de hemoglobină, din care doar 3 sunt prezente în viața postnatală: HbA (α_2 β_2), HbA_2 (α_2 δ_2), HbF (α_2 γ_2). Hemoglobina A constituie 96-98%, A2 - 2-3%, F - 1-2%.

Sinteza lanțurilor globinice se caracterizează prin asamblarea celor 141 de aminoacizi pentru lanțul α și a celor 146 de aminoacizi pentru lanțul β, γ, δ, cu secvența lor bine definită.

În condiții patologice poate fi dereglată sinteza unuia din lanțurile polipeptidice ale globinei sau poate fi schimbată structura acestor lanțuri.

Astfel, deosebim două grupe de hemoglobinopatii:

— hemoglobinopatiile cantitative, definite prin alterarea proporției dintre diferite lanțuri globinice structural normale (sindroame talasemice); în funcție de lanțul globinic afectat talasemiile se grupează în α talasemii, β talasemii, βδ talasemii.

— hemoglobinopatiile calitative, definite prin anomalia structurii hemoglobinice (HbS, HbE, HbD ș.a.)

Talasemia

Talasemiile se definesc ca stări patologice heterogene ereditare, cu transmiterea autosomal codominantă, caracterizate prin alterarea producției de hemoglobină, ca urmare a blocării

parțiale sau totale a sintezei unuia sau a mai multor lanțuri polipeptidice de globină. Ele sunt reprezentate de un grup de dezordini eritrocitare, incadrabile la capitolul hemoglobinopatiilor cantitative, având ca trăsătură comună anomalia debitului de sinteză a unuia din lanțurile polipeptidice globinice, în absența însă a anomaliei structurale primare a acestora.

Talasemia pentru prima dată a fost descrisă în 1925 de către Cooley și Lee, iar termenul de talasemie a fost propus de către Whipple și Bradford în 1936.

β talasemiile sunt răspândite neomogen pe glob. Mai frecvent se întâlnesc în țările mediteraneene, Orientul Mijlociu, Asia de Sud și Sud-Est.

α talasemiile sunt răspândite în alte zone geografice, îndeosebi în Africa și Extremul Orient, fiind raportate și în toate țările Europene.

În Republica Moldova talasemia se întâlnește la persoanele de naționalitate găgăuză și bulgară, însă cu o incidență joasă.

Cea mai frecventă formă de talasemie este β talasemia.

β-talasemia

Patogenie. Tulburarea majoră din β talasemie este constituită din blocarea sintezei lanțurilor β și rămânerea în exces a lanțurilor partenere α care precipită ca incluzii intraeritrocitare (corpusculi Fessas). Aceste incluzii intraeritrocitare se depistează în nucleul și citoplasma eritrocariocitelor și în reticulocite. Ca rezultat are loc distrucția eritrocariocitelor în măduva oaselor fără a atinge stadiul de reticulocit. Din această cauză se creează o disociere dintre procentul înalt al eritrocariocitelor și cifrele comparativ joase ale reticulocitelor. Așadar, eritropoieza devine ineficientă, fiind unul din mecanismele de anemizare.

În al doilea rând incluziile eritrocitare provoacă schimbări și la nivelul membranei eritrocitelor care au ca urmare creșterea permeabilității ei pentru ionii de Na^+ și pierderea ATP. Aceste modificări de membrană sunt și mai mult accentuate la nivelul circulației splenice, unde incluziunile unor eritrocite sunt reținute și eritrocitele astfel "deteriorate" sunt redate în circulație. Acesta este al doilea mecanism principal care stă la baza scurtării duratei de viață a eritrocitelor și a hemolizei cronice.

În al treilea rând, conținutul hemoglobinei în eritrocite este jos, ele fiind hipocrome. Se știe, că formarea hemoglobinei depinde de bilanțul de sinteză a hemului și globinei. În cazurile

de anemie fierodeficitară nu se formează hemul, deoarece este deficit de fier. La pacienții cu talasemie nu se va sintetiza cantitatea necesară de globină și, prin urmare, nu se va forma cantitatea suficientă de hemoglobină și eritrocitele vor fi hipocrome.

Intensitatea tulburărilor din β-talasemie depinde de doi factori importanți: severitatea deficitului de lanțuri β și eficiența compensării acesteia prin creșterea sintezei de lanțuri γ și mai puțin δ. Primul factor, deficiența de sinteză a lanțurilor β are o determinare genetică, blocarea sintezei putând fi parțială (β^+) sau totală (β^0) și aceasta se pare că ține de tipul de mutație talasemică. Cel de-al doilea factor, prin care organismul încearcă să compenseze deficiența de sinteză a lanțurilor β, este creșterea sintezei de lanțuri γ și formarea de HbF. Gradul de compensare al sintezei de lanțuri γ este foarte variabil, dar întotdeauna insuficient, sinteza de lanțuri γ reușind să "satureze" numai parțial excesul de lanțuri α și să reducă numărul incluziunilor intraeritrocitare.

Tabloul clinic. Gradul de gravitate a talasemiei și prin urmare gradul de exprimare a manifestărilor clinice ale maladiei depinde mult de forma homozigotă ori heterozigotă a β-talasemiei.

Forma homozigotă se manifestă clinic ca o anemie hemolitică severă cu evoluție progresivă și sfârșit letal în prima sau a doua decadă de viață. Este forma clasică de talasemie majoră sau boala Cooley. Există însă și cazuri homozigote cu evoluție mai favorabilă, care pot atinge vârsta de adult.

Forma heterozigotă se manifestă clinic sub diverse forme de gravitate, ce merg de la forma de anemie hemolitică severă la forma asimptomatică. În rândul acestora deosebim:

a) forma de anemie hemolitică severă: cu hemoliză cronică, icter, splenomegalie, ce necesită transfuzii în perioada de decompensare;

b) forma clasică de talasemie minoră ce corespunde termenului de boala Rietti, Greppi, Micheli, care se manifestă ca anemie hipocromă hipersideremică de gravitate ușoară sau medie;

c) forma asimptomatică clinic și hematologic cu valori normale sau apropiate de normal pentru hemoglobină, ce corespunde noțiunii de talasemie minimă;

d) a patra formă clinică de β-talasemie heterozigotă include cazurile asimptomatice din punct de vedere clinic, cu valori normale de hemoglobină, fără modificări, sau cu modificări eritro citare minime pe frotiu și cu electroforeza hemoglobinei normală. Diagnosticul acestor cazuri este dificil.

Debutul formei de talasemie majoră este precoce, maladia putând fi recunoscută însă din a doua jumătate a primului an de viață. La naștere copilul poate fi aproape normal din punct de vedere hematologic, deoarece sinteza de γ-globină este normală, iar producția de HbF suficientă. Primele semne sunt paloarea, întârzierea în dezvoltare și creșterea progresivă a abdomenului, datorită hepatosplenomegaliei. Ulterior, tabloul clinic se completează cu semnele caracteristice bolii.

Paloarea tegumentelor devine mai accentuată și este însoțită de un grad variabil de icter sau subicter.

Modificările osoase cauzate de hiperplazia medulară intensă de la nivelul oaselor craniului și feței conduc la aspectul radiologic de "craniu în perie" și la aspectul clinic de "facies mongoloid". Aspectul radiologic comun acela de osteoporoză generalizată. La nivelul oaselor lungi examenul radiologic evidențiază îngustarea marcată a corticalei și lărgirea cavității medulare. Se depistează splenomegalie. Creșterea splinei este progresivă cu evoluția bolii, ajungând uneori până în micul bazin și provocând distensia evidentă a abdomenului. Întotdeauna există un anumit grad de hepatomegalie, care se accentuează după splenectomie. Întârzierea în dezvoltarea somatică este prezentă la majoritatea copiilor și devine evidentă în a doua decadă de viață (infantilism), fiind însoțită frecvent de un hipogonadism primar cu întârzierea apariției caracterelor sexuale secundare, datorită incapacității hipofizei de a produce cantitățile normale de hormoni gonadotropi.

β-talasemia heterozigotă sau talasemia minoră este diagnosticată în copilărie sau la adult. Tabloul clinic în talasemia minoră este sărac și necaracteristic. Paloarea tegumentelor se observă în majoritatea cazurilor. Subicterul sau icterul sclerelor se depistează de obicei la formele cu hemoliză cronică. Splenomegalia este prezentată aproximativ în 50% din cazuri, splina fiind de obicei moderat crescută, palpabilă la rebord sau depășind puțin rebordul costal. Ficatul are dimensiuni normale. Modificările oaselor lipsesc sau sunt foarte puțin pronunțate.

Investigații de laborator. În analiza sângelui periferic se depistează schimbări observate în cazurile de anemie hemolitică - anemie asociată de reticulocitoză. Gradul de anemizare depinde de gravitatea talasemiei. Anemia este hipocromă. Caracteristică pentru talasemie este și morfologia eritrocitelor, acestea fiind numite eritrocite "de tras în țintă" (codocite). Este pronunțată anizo- și poikilocitoza (anulocite, codocite, hematii în rachetă, lacrimă, baston, cu punctații bazofile și corpi Jolly). Deseori este

prezentă o eritroblastoză marcată. Leucocitele sunt crescute numeric, cu deviere la stânga a formulei leucocitare. Numărul trombocitelor este normal. În mielogramă se observă hiperplazia rândului eritrocariocitelor. Procentul sideroblaştilor este crescut.

Concentraţia hemoglobinei F este crescută, hemoglobina A_2 la fel este uşor majorată. Rezistenţa osmotică a eritrocitelor este crescută. Conţinutul fierului seric este ridicat. Se depistează şi semnele biochimice generale ale hemolizei - hiperbilirubinemie indirectă, urobilinurie, scăderea conţinutului haptoglobinei.

Metoda de bază de confirmare a diagnosticului de talasemie şi de identificare a variantei acesteia este electroforeza hemoglobinei.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe prezenţa simptomelor de hemoliză, splenomegaliei, pe modificările morfologice ale eritrocitelor (vezi mai sus) şi definitiv se confirmă prin electroforeza hemoglobinei.

Tratament. Metoda de bază de tratament al talasemiei constă în transfuzii de masă eritrocitară pentru a menţine conţinutul hemoglobinei în limitele de 90-100 g/l. Mai raţional este de a folosi transfuzii de eritrocite spălate, deoarece ele nu conţin leucocite şi trombocite, prevenind astfel izosensibilizarea cu antigenii acestor elemente sanguine.

Transfuziile repetate de masă eritrocitară pe fundalul sideremiei provoacă hemosideroza secundară, ceea ce necesită periodic să se administreze desferal, care fiind chelator de fier elimină acest microelement din organism. Desferalul se administrează câte 500 mg/zi intramuscular în asociere cu acid ascorbic câte 100-200 mg/zi pentru a amplifica acţiunea primului preparat.

Se fac încercări de folosire a transplantului medular (Thomas, 1982).

În cazurile de splenomegalie masivă cu semne de hipersplenism (leucopenie, trombocitopenie) se efectuează splenectomia.

Forma heterozigotă a β-talasemiei nu necesită tratament. Conţinutul haptoglobinei la aceşti bolnavi constituie de obicei 90-100 g/l. Transfuziile de masă eritrocitară nu sunt indicate. Splenectomia poate fi efectuată numai când splenomegalia este foarte masivă.

În scop de profilaxie se explică natura bolii şi riscul de a avea copii afectaţi de talasemie. Diagnosticul prenatal şi recomandarea avortului are drept scop limitarea răspândirii anomaliei genetice şi naşterea de copii cu forma majoră a bolii în familiile în care ambii soţi suferă de talasemie.

α-talasemia

Este sindromul talasemic, în care producerea de hemoglobină normală este scăzută ca urmare a blocării parțiale sau totale a sintezei lanțurilor polipeptidice α din molecula globinei. Aspectul clinic și hematologic este foarte asemănător β-talasemiei. Mecanismele de anemizare sunt aceleași - eritropoieza ineficientă și hemoliza cronică.

Deficitul ereditar în sinteza lanțurilor α produce mai multe entități clinice distincte, cunoscute sub denumirea de α-talasemie. Blocarea sintezei de lanțuri α afectează, în acelaș timp, formarea tuturor celor trei hemoglobine fiziologice (A, A_2 și F), în structura cărora intră lanțurile α.

În prezent este admisă existența a cel puțin două tipuri de α-talasemie: α-talasemia 1 (α-tal 1) cu deleția a două gene α în Cis sau forma severă și α- talasemia 2 (α-tal 2) cu deleția unei singure gene α sau forma blândă.

Forma homozigotă pentru mutația α-tal 1 este neviabilă și realizează aspectul de hydrops foetalis, dat fiind blocarea totală a sintezei lanțurilor α și deci imposibilitatea producerii hemoglobinei normale A, A_2 și F. În această formă copiii născuți sunt edematoși, hidropici, din cauza insuficienței cardiace congestive, consecutive anemiei severe. Homozigoții pentru forma blândă (α-tal 2) și heterozigoții pentru forma severă (α-tal 1) pot prezenta tabloul clinic și hematologic al β-talasemiei minore.

Diagnosticul de α-talasemie se confirmă definitiv prin electroforeza hemoglobinei.

Tratamentul α-talasemiei nu diferă de tratamentul formei heterozigote a β-talasemiei.

Există și alte sindroame talasemice (δ-talasemia, γ-talasemia, sindromul Lepore asemănător talasemiei) rar întâlnite. Diagnosticul lor de asemenea se precizează prin electroforeza hemoglobinei.

Drepanocitoza ereditară

Sinonime: anemie falciformă, anemie drepanocitară, hemoglobinoză S, siclemie, anemie cu hematii în seceră.

Anemia drepanocitară prezintă o patologie ereditară care se transmite autosomal codominant. La baza dezvoltării ei se află modificările calitative structurale ale lanțurilor polipeptidice β, care constă în substituirea în poziția 6 a acidului glutamic cu valina. În așa mod hemoglobina devine patologică, reflectându-se

negativ asupra activității eritrocitelor.

Anemia drepanocitară se întâlnește comparativ frecvent, cu o repartiție geografică neuniformă. În unele zone din Africa, Grecia, India, Turcia ea are o incidență mai mare de 40%. În Republica Moldova nu este înregistrat nici un caz.

Patogenie. În eritrocitele umane hemoglobina se găsește într-o concentrație mare sub forma unui fluid vâscos, la limita stării de transformare paracristalină.

Formele oxigenate ale HbA și HbS au aceeași solubilitate. În timpul trecerii de la forma oxigenată la forma redusă, solubilitatea HbA scade în jumătate, în timp ce cea a HbS se reduce de aproximativ 50 de ori, căpătând aspectul unui gel semisolid, cu formarea unor cristale alungite, filamentoase, numite "tactoizi" foarte asemănătoare hematiilor în seceră, obținute cu ajutorul testului de siclizare. Mecanismul acestei modificări nu este complet cunoscut. Se presupune că înlocuirea acidului glutamic prin valină în poziția a 6-a a lanțurilor β din HbS (β_6Glu>Val) produce în cursul dezoxigenării alterarea configurației spațiale a lanțurilor β, ceea ce favorizează stabilirea legăturii cu lanțurile α din moleculele vecine și apariția de filamente și agregate de Hb.

Concentrația HbS în eritrocite este factorul determinat în producerea fenomenului de siclizare care constă în modificarea în formă de seceră a eritrocitului. Concentrații mai mici de 40% din totalul hemoglobinei nu dau naștere la modificări eritrocitare decât în condiții deosebite ale scăderii O_2. În plus, hematiile cu concentrație mai mare de HbS au o afinitate scăzută față de O_2, ceea ce favorizează manifestarea în această formă a hematiilor siclizate odată formate.

HbF ce însoțește HbS la unii homozigoți nu participă la formarea de agregate hemoglobinice, având astfel rol protector asupra hematiilor.

Modificările în structura și proprietățile fizico-chimice ale HbS, care stau la baza fenomenului de siclizare, explică mecanismul celor două sindroame importante din siclemie: hemoliza și trombozele vasculare.

Prezența HbS în eritrocite și schimbările alternative ale acesteia de la forma redusă la forma oxigenată provoacă tot atâtea cicluri de siclizare a eritrocitelor cu consecințe negative asupra permeabilității și integrității membranei celulare. În plus, s-a demonstrat că fragilitatea mecanică este crescută chiar la tensiuni de O_2 superioare celei necesare producerii transformării drepanocitare, precum și faptul că eritrocitele siclizate au o rigiditate crescută, care nu le permite trecerea prin capilare cu

un diametru mai mic de 5μ. În acest fel, alterările de la nivelul membranei și sechestrarea continuă a eritrocitelor în capilarele splenice și hepatice constituie cauzele care explică scurtarea duratei de viață a hematiilor și întreținerea hemolizei cronice.

Trombozele vasculare, cel de-al doilea sindrom major din siclemie, sunt, ca și hemoliza, consecința transformării drepanocitare a eritrocitelor. Consecința directă a fenomenului de siclizare este creșterea vâscozității sângelui, care duce la micșorarea vitezei de circulație, mai ales în vasele mici, cu apariția fenomenului de "sludje" (așezarea în fișicuri a eritrocitelor). Staza sanguină are ca urmare o creștere a acidozei prin trecerea în sânge a unor cantități mai mari de metaboliți acizi tisulari. Staza și acidoza accentuează dezoxigenarea hemoglobinei, iar aceasta, la rândul ei, favorizează siclizarea. Cu cât staza și acidoza sunt mai accentuate, cu atât este mai favorizată siclizarea; cu cât siclizarea este mai accentuată, cu atât este mai mare vâscozitatea sângelui fiind create condiții mai favorabile pentru stază și acidoză. Apare astfel un adevărat cerc, în care participă mai mulți factori, fiecare din ei fiind, în acelaș timp, cauza și consecința celorlalți.

Tabloul clinic. Manifestările clinice ale acestei anemii sunt în funcție de forma homozigotă sau heterozigotă.

Anemia drepanocitară forma homozigotă prezintă o anemie hemolitică gravă. Primele simptome apar peste 3 luni după naștere. Până la această vârstă starea generală este compensată de HbF care nu conține lanțuri β.

Primele semne clinice sunt paloarea, slăbiciunea generală, întârzierea în dezvoltare, la care se pot adăuga dureri osoase localizate la nivelul membrelor superioare și inferioare. În această perioadă pot fi observate subictericitatea sclerelor și splenomegalie.

Maladia evoluează ca o anemie hemolitică cronică cu perioade de acutizare, adevărate crize hemolitice. Pe măsură ce boala evoluează, copilul capătă așa-numitul sickle habitus caracterizat prin trunchi mic, brațe și picioare lungi, cifoză dorsală, lordoză lombară și modificări craniene (craniu în formă de turn).

Manifestările clinice principale pot fi împărțite în două grupe: sindromul hemolitic și trombozele vasculare.

Sindromul hemolitic evoluează cu toate atributele hemolizei: anemie asociată cu reticulocitoză, icter al tegumentelor și sclerelor, urină de culoare întunecată, splenomegalie, complicații în litiază biliară.

Splenomegalia poate avea dimensiuni moderate în timpul

crizelor hemolitice sau crește mult în perioadele de crize cu sechestrarea splenică rapidă și masivă de eritrocite siclizate. Cu vârsta, infarctele splenice repetate conduc la dispariția splenomegaliei și la realizarea unei adevărate autosplenectomii prin fibroză și atrofie. Se poate mări puțin ficatul.

Pot fi observate tumefieri articulare, tumefacții ale mâinilor și picioarelor.

Trombozele vasculare mai frecvent apar în timpul crizelor hemolitice. Probabil, ele sunt cauzate nu numai de siclizarea eritrocitelor, dar și de starea de hipercoagulare care se dezvoltă drept consecință a hemolizei.

Se pot dezvolta tromboze în sistemul arterei pulmonare, vaselor cerebrale, mezenteriale, vaselor din oase cu apariția simptomelor în funcție de zona de vase afectate. Din aceeași cauză suferă rinichii. Se pot dezvolta ulcere cronice maleolare.

Forma heterozigotă de obicei este lipsită de semne clinice, purtătorii fiind cel mai frecvent diagnosticați întâmplător, cu ocazia altor patologii sau a investigațiilor familiale. Însă, în condiții speciale de hipoxie (zboruri la înălțime mare cu avioane nepresurizate sau în timpul administrării anesteziei) sau după stresuri fizice mari pot apărea crize de tromboze vasculare cu infarcte în diverse organe, uneori chiar și sfârșit letal.

Investigații de laborator. La pacienții cu forma heterozigotă în perioada fără hemoliză nu sunt schimbări în analiza sângelui periferic. Chiar și numărul de reticulocite este normal.

În cazurile de hemoliză și în forma homozigotă apar toate datele de laborator caracteristice pentru hiperdistrucția eritrocitelor. Ultimele pe frotiul de sânge periferic au tendință spre macrocitoză, cu hipocromie moderată, pot fi în cantitate mică hematii "în țintă". Eritrocite în formă de seceră apar după testele de siclizare - testul cu metabisulfit de sodiu sau de aplicare a garoului la baza degetului.

Numărul de leucocite și trombocite este în limite normale. În perioadele de intensificare a hemolizei poate apărea leucocitoză.

Diagnosticul de siclemie se confirmă prin electroforeza hemoglobinei.

Diagnostic pozitiv. Stabilirea diagnosticului este dificilă în forma heterozigotă și în cea homozigotă până la apariția hemolizei. În cazurile când este prezentă hemoliza în efectuarea diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice se exclud alte anemii frecvent întâlnite și se ajunge la concluzia unei posibile siclemii. Testele de siclizare și electroforeza hemoglobinei confirmă acest diagnostic.

Tratament. Măsurile terapeutice au un caracter simptomatic. În cazurile de anemizare pronunțată (hemoglobina mai joasă de 70g/l) se recomandă transfuzii de masă eritrocitară. În timpul crizelor hemolitice se efectuează un șir de măsuri privind profilaxia și combaterea trombozelor. Este rațională oxigenoterapia. Pentru prevenirea hemosiderozei secundare periodic poate fi folosit desferalul.

Profilaxia se reduce la prevenirea crizelor hemolitice și la consultația genetică pentru prevenirea nașterii copiilor cu risc de siclemie.

Pentru profilaxia crizelor hemolitice se recomandă evitarea condițiilor provocatoare de hemoliză în aceste cazuri: frig, administrarea de diuretice sau vasoconstrictoare, zboruri sau ascensiuni la înălțimi mari sau alte condiții de atmosferă săracă în O_2. În timpul intervențiilor chirurgicale se va evita hipoxia produsă la administrarea anesteziei.

Administrarea de anticoncepționale și recomandarea avortului terapeutic în familiile afectate are drept scop limitarea răspândirii anomaliei genetice.

Anemiile hemolitice dobândite

Anemiile hemolitice autoimune

În conformitate cu concepțiile moderne declanșarea dereglărilor autoimune nu este rezultatul schimbărilor antigenelor celulelor sanguine, dar constă în patologia celulelor sistemului imun, care produc anticorpi împotriva antigenelor normale ale membranei celulelor hemopoietice. Așadar, poate fi vorba de o anemie hemolitică autoimună atunci când anticorpii se formează împotriva antigenelor nemodificate ale eritrocitelor.

Noțiunea de anemie hemolitică autoimună trebuie deosebită de procesele izoimune, transimune, heteroimune.

Anemia hemolitică izoimună se dezvoltă în urma sensibilizării organismului cu formarea anticorpilor împotriva antigenelor eritrocitare, ceea ce are loc după transfuziile eritrocitelor incompatibile sau în cazurile de boală hemolitică a nou-născutului.

Anemiile hemolitice heteroimune se dezvoltă ca rezultat al fixării pe membrana eritrocitară a unor medicamente sau virusuri cu formarea complexului de tip hapten împotriva cărora sistemul imun produce anticorpi, care distrug aceste eritrocite.

Anemia hemolitică transimună poate apărea la nou-născuți și la făt în perioada sarcinii, când gravida suferă de anemie autoimună. Autoanticorpii antieritrocitari pătrund prin placentă în circulația fătului și deoarece eritrocitele lui au multe antigene comune cu ale mamei sunt distruse de acești anticorpi.

Anemia hemolitică autoimună este cea mai frecventă. Deosebim anemie hemolitică autoimună cu anticorpi împotriva antigenelor eritrocitelor din sângele periferic și anemie hemolitică autoimună cu anticorpi împotriva antigenelor eritrocariocitelor măduvei oaselor. Ambele forme de anemii autoimune pot fi idiopatice (când nu se depistează procesul, pe al cărui fundal a apărut anemia autoimună) și simptomatice sau secundare, care se dezvoltă pe fundalul altor maladii. S-a dovedit că mai des se întâlnesc anemii autoimune secundare. Maladii mai frecvent complicate cu anemie hemolitică autoimună sunt: leucemia limfocitară cronică, limfoamele nehodgkiniene, maladia Hodgkin, maladia Waldenstrom, lupusul eritematos de sistem, artrita reumatoidă, colita ulceroasă nespecifică, hepatita cronică, tumorile maligne nehematologice.

De menționat că frecvența de dezvoltare a anemiei autoimune pe fundalul acestor maladii nu corelează cu gradul de gravitate a lor. În unele cazuri boala de bază se evidențiază mai târziu, după apariția anemiei autoimune, care poate fi considerată ca debut al maladiei principale. La alți pacienți maladia de bază este încă slab dezvoltată, iar în tabloul clinic predomină anemia autoimună hemolitică de care este determinată starea gravă a pacienților.

Anemia hemolitică autoimună se mai clasifică și în funcție de caracteristica serologică a anticorpilor: anemie hemolitică autoimună cu autoanticorpi la cald și anemie hemolitică autoimună cu autoanticorpi la rece.

Predomină anemia hemolitică autoimună cu autoanticorpi la cald. Conform datelor lui Dacie și Pirofsky la 75-80 000 de locuitori se înregistrează un caz de anemie hemolitică autoimună cu autoanticorpi la cald. Această anemie afectează toate grupele de vârstă. Sub supravegherea lui Dacie s-au aflat 278 de bolnavi în vârsta de la 5 luni până la 78 de ani. Majoritatea autorilor au observat în grupele sale de bolnavi predominarea afectării sexului feminin.

Patogenie. După cum s-a menționat deja, structura antigenică a membranei eritrocitelor este normală. Primar este afectat sistemul imun. La acești bolnavi s-a depistat reducerea limfocitelor T-supresoare. Ca rezultat, limfocitele B ieșite de sub controlul limfocitelor T pot produce anticorpi antieritrocitari.

Anticorpii în majoritatea cazurilor sunt de origine IgG. Distrugerea eritrocitelor cu anticorpi fixați pe membrana lor are loc extravascular preponderent în splină, prin intermediul fagocitelor macrofage din splină. Macrofagele "recunosc" și rețin eritrocitele în trecere, pe care sunt fixate molecule de anticorpi. Atașarea eritrocitelor "sensibilizate" pe macrofage este urmată de înglobarea și digerarea lor intracelulară.

Hemoliza realizată preponderent în splină se explică prin următoarele condiții optime pentru eritrofagocitare care se creează în acest organ: încetinirea fluxului circulator, hemoconcentrație enormă, scăderea pH-ului local și o aglomerație mare de macrofage rezidente.

Tabloul clinic. Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald poate evolua acut sau cronic. În cazurile de debut acut starea generală a bolnavilor este gravă. Apare slăbiciune pronunțată, dispnee, palpitații, tahicardie în repaos, frecvent se mărește temperatura. Se observă icter în creștere, semne de intoxicare generală.

La pacienții cu evoluție cronică a maladiei aceste semne sunt mai slab exprimate. Uneori hemoliza poate fi ocultă cu o micșorare neînsemnată a conținutului hemoglobinei.

Aproximativ la 1/3 din pacienți se depistează splenomegalie moderată. Ficatul se mărește mai rar. Alte organe rămân fără modificări. Maladia se poate complica cu tromboze vasculare, crize aplastice și mai rar cu litiază biliară.

Investigații de laborator. Pentru anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald sunt caracteristice datele de laborator observate în toate cazurile de hemoliză extravasculară: anemie, reticulocitoză, hiperplazie eritroidă în măduva oaselor, bilirubinemie, urobilinurie.

Gradul de anemizare depinde de intensivitatea hemolizei. În formele acute conținutul hemoglobinei se poate micșora până la 20-30 g/l. Această anemie este unica când pot fi distruse toate eritrocitele, dacă tratamentul nu este administrat la timp. Anemia este normo- sau hipercromă. Se observă policromatofilie, anizocitoză, poikilocitoză. Crește procentul de microsferocite ca rezultat al traumării eritrocitelor în splină. Uneori pot fi semne de hemopoieză megaloblastică din cauza consumării excesive a acidului folic cu crearea deficitului de acid folic. În sângele periferic pot fi depistate și eritrocariocite (de obicei, în cazurile de criză hemolitică).

Rezistența osmotică a eritrocitelor este normală sau puțin scăzută.

Numărul de leucocite este normal, iar în perioadele de intensificare a hemolizei poate fi leucocitoză cu deviere în hemogramă până la mielocite, chiar și promielocite.

Numărul de trombocite este la fel normal, dar poate fi și trombocitopenie tot de origine autoimună.

Diagnosticul se confirmă prin testul Coombs direct, care depistează anticorpii fixați pe membrana eritrocitelor. Testul Coombs direct este negativ în circa 30% din cazuri, când cantitatea de anticorpii pe suprafața eritrocitelor este mică. Mai sensibilă în aceste situații este proba de agregare - hemaglutinare.

Există și anemia hemolitică autoimună cu autoanticorpi împotriva eritrocariocitelor din măduva oaselor. Această anemie a fost descrisă de Kaznelson în 1922. Ea se caracterizează prin absența totală sau aproape totală a eritrocariocitelor din măduva oaselor. De aceea ea se mai numește eritroblastopenie. Anemia este profundă. Reticulocitoza lipsește. Bilirubina este în normă. Icterul nu se observă.

În unele cazuri maladia se dezvoltă pe fundal de timom.

Maladia se întâlnește la persoanele de toate vârstele. La majoritatea pacienților se depistează anemie normocromă. Numărul de leucocite și trombocite se află în limite normale.

Maladia evoluează cronic. La o parte din pacienți nu se reușește de a obține remisiune. O dată cu ameliorarea procesului se restabilește țesutul eritroid al măduvei oaselor și în sângele periferic apare reticulocitoză, care prezintă un semn de eficacitate a tratamentului.

Tratament. În scop de a micșora producerea anticorpilor antieritrocitari de către limfocite și de a supresa funcția macrofagelor se administrează corticosteroizi (Prednizolon) în doză de 1 mg/kg/zi, ceea ce constituie pentru un adult 60 mg/zi. În cazurile severe cu hemoliză intensivă doza de prednisolon este mărită până la 80-150 mg/zi. După cuparea crizei hemolitice tratamentul cu prednisolon se prelungește în doză obișnuită (60 mg/zi). Remisiunea este obținută în 77,5% din cazuri peste 4-6 săptămâni de tratament, după ce doza de prednisolon se micșorează lent până la 15-20 mg/zi. Această doză poate fi folosită încă 3-4 luni. Însă numai circa 5% din pacienți după acest tratament se vindecă. La restul apar recidive. La prima acutizare a maladiei se decide problema de splenectomie care asigură o remisiune stabilă în 74% din cazuri (Л.И.Идельсон cu coaut.).

Pacienții cu anticorpi de tipul IgG răspund mai bine la terapia cu corticosteroizi și la splenectomie decât cei cu anticorpi IgA sau IgG în asociere cu complementul.

În cazurile de anemizare profundă se efectuează transfuzii de masă eritrocitară. Trebuie de ţinut cont, că anticorpii antieritrocitari au specificitate pentru antigenele normale ale membranei eritrocitelor. Acestea sunt antigene de grup sanguin cu mare frecvenţă în populaţie. Din acest motiv autoanticorpii acţionează neselectiv, atât asupra eritrocitelor autologe, cât şi asupra eritrocitelor izocompatibile transfuzate care vor fi distruse. Din această cauză trebuie folosită masa eritrocitară de la donatorul selectat prin testul Coombs indirect.

Dacă splenectomia nu este însoţită de eficacitate, apar indicaţii de administrare a citostaticelor în scop imunodepresant (ciclofosfamidă, vincristină, imuran).

În cazurile hemolitice severe se întreprind măsuri terapeutice pentru prevenirea trombozelor vasculare şi a sindromului de coagulare intravasculară diseminată. În aceste situaţii ete indicat şi acid folic câte 5 mg/zi, care se consumă excesiv ca urmare a hiperproliferării compensatorii a ţesutului eritroid în măduva osoasă.

Tratamentul eritroblastopeniei se efectuează după aceleaşi principii. De menţionat, că aceşti bolnavi necesită multiple transfuzii de masă eritrocitară ce provoacă hemosideroza secundară. De aceea apar indicaţii de administrare a desferalului.

Anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la rece

Anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la rece se dezvoltă la persoanele de toate vârstele, însă cu predominare la cele în vârsta avansată. Autoanticorpii antieritrocitari prezintă IgM cu specificitate anti - Ii care afectează eritrocitele în temei în circulaţia periferică, unde scade temperatura sângelui. Intensitatea sindromului hemolitic este în funcţie de titrul anticorpilor, afinitatea lor faţă de eritrocite, abilitatea de a se conjuga cu complementul şi de amplitudinea termică.

În majoritatea cazurilor boala se manifestă prin hemoliză de gravitate medie şi uşoară. Starea bolnavilor se agravează în timpul rece al anului. Ei sunt palizi, subicterici. La temperaturi scăzute apar semne de ocluzie a vaselor mici din teritoriile periferice ale capului (nas, obraji, urechi) şi degetele mâinilor ca urmare a aglutinării eritrocitelor in vivo. Se observă acrocianoză, modificări de tipul sindromului Raynaud, manifestări trofice cutanate (aspect cadaveric, degenerare trofică sau necroză).

Organele interne, inclusiv splina, sunt fără schimbări.

Există anemie autoimună hemolitică cu anticorpi la rece idiopatică și secundară. Ultima se poate dezvolta pe fundalul lupusului eritematos de sistem, proceselor limfoproliferative, a unor boli infecțioase (micoplasma, mononucleoza infecțioasă).

Investigații de laborator. Se depistează semnele de laborator ale hemolizei: anemie, reticulocitoză, hiperbilirubinemie indirectă, urobilinurie. La frig se observă panaglutinarea eritrocitelor, din care cauză apar dificultăți la numărarea lor și la determinarea grupelor de sânge. Dacă eritrocitele vor fi colectate cu heparină și vor fi ținute în baia de apă sau în termostat la temperatura de 37°C, apoi vor fi spălate ulterior cu soluție fiziologică caldă (to 37°C), fenomenul de panaglutinare dispare. Spre deosebire de anemia autoimună hemolitică cu anticorpi la cald, la forma cu anticorpi la rece aceștia prezintă IgM și la electroforeza serului deseori se depistează anticorpi monoclonali în formă de gradientul M.

Tratament. E necesar de întreprins măsuri de încălzire a bolnavului. În cazurile cu titru înalt de autoanticorpi se recomandă plasmafereza. Corticosteroizii se folosesc numai în timpul crizelor hemolitice severe. Splenectomia nu este eficientă. Profilaxia se reduce la evitarea răcirii organismului.

Hemoglobinuria paroxistică a frigore

Hemoglobinuria paroxistică a frigore este cea mai rar întâlnită formă de anemie autoimună (1-2% din totalul cazurilor). Este provocată de autoanticorpi bifazici "Donath-Landsteiner". Sunt anticorpi de clasa IgG, care se atașează la temperaturi scăzute pe antigene eritrocitare P, împreună cu complementul. La temperatură mai ridicată, acesta se activează pe eritrocite până la etapa finală (C_5-C_9), provocând in vivo liza intravasculară a eritrocitelor.

Formele primare (idiopatice) prezintă o excepție. Cele secundare apar mai frecvent la copii după unele viroze (rujeolă, varicelă, mononucleoză infecțioasă). Se dezvoltă și pe fundalul sifilisului. Crizele hemolitice intravasculare cu hemoglobinurie se instalează după expunere la frig cu frisoane, febră, lombalgii difuze și crampe abdominale. Durata acceselor variază de la ore la zile, iar anemia se dezvoltă rapid și adesea este profundă. Concomitent apare icter. Splina și ficatul nu sunt mărite.

Se depistează date de laborator caracteristice pentru orice hemoliză. Particularitățile acestei anemii se manifestă prin hemoglobinemie, hemoglobinurie. Este caracteristic testul

Donath-Landsteiner.

Tratamentul include măsuri terapeutice ale bolii de bază pe fundalul căreia s-a dezvoltat anemia și încălzirea bolnavului. În timpul crizelor hemolitice severe se efectuează tratament de dezintoxicare și profilaxia sindromului de coagulare intravasculară diseminată. În cazurile de indicație absolută pentru hemotransfuzii se recomandă utilizarea eritrocitelor spălate pentru a evita introducerea de complement. Masa eritrocitară trebuie să fie încălzită până la temperatura corpului.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă (maladia Marchiafava-Micheli)

Această anemie a fost descrisă pentru prima dată de Strubing (1882), dar mai detaliat a fost studiată și separată ca entitate nozologică de către Marchiafava și Micheli (1928), din care cauză ulterior a fost numită maladia Marchiafava-Micheli. Denumirea desfășurată a maladiei este ”hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă”. Mai frecvent, în majoritatea publucațiilor ea figurează pe scurt ca ”hemoglobinuria paroxistică nocturnă ”.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă se întâlnește foarte rar. Se dezvoltă la persoanele de toate vârstele: atât la femei, cât și la bărbați. N-au fost observate zone geografice cu o incidență mai înaltă a acestei boli.

Etiologie. Hemoglobinuria paroxistică nocturnă este patologie dobândită. Până în prezent nu sunt descrise cazuri familiale. Mai mult decât atât, au fost publicate date, când din doi copii univetilini hemoglobinuria paroxistică nocturnă s-a dezvoltat numai la unul din ei. Cauzele de apariție a acestei anemii încă nu sunt stabilite. Se presupune că există factori deocamdată neidentificați, care provoacă mutații la nivelul celulei precursoare a mielopoiezei cu formarea ulterioară a eritrocitelor, leucocitelor și trombocitelor necalitative.

Patogenie. Este absolut dovedit că hemoglobinuria paroxistică nocturnă prezintă o eritrocitopatie. Eritrocitele pacientului marcate cu Cr^{51} în organismul recipientului de aceeași grupă și antigene ale sistemului Rhezus au o durată de viață redusă ca și în organismul propriu, iar eritrocitele donatorului în organismul pacientului au durata vieții normală. Înseamnă că în plasma bolnavului nu sunt factori patologici care ar distruge

eritrocitele.

Membrana eritrocitelor este modificată. Se presupune că din cauza lipsei unor glicoproteine în membrană, care în normă apără celulele de acțiunea complementului, eritrocitele pot fi lizate de complementul activat din plasmă. Din aceeași cauză sensibilitatea eritrocitelor față de complement este majorată. S-a dovedit că la acești pacienți defectul membranei, se constată, de asemenea, la leucocitele neutrofile și la trombocite. Durata vieții lor de asemenea este redusă, fapt confirmat prin leucopenie și trombocitopenie frecvent depistate în sângele periferic. Pancitopenia a și servit ca bază de a presupune mutația somatică la nivelul celulei precursoare țesutului mieloid al măduvei oaselor cu apariția clonei patologice, care produce eritrocite, neutrofile și trombocite cu defect al membranei.

Concepția de mutație somatică se confirmă și prin existența a două populații eritrocitare - una cu durata de supraviețuire normală, iar alta patologică, cu durata vieții scăzută. Mai sensibile la acțiunea complementului sunt reticulocitele.

Distrugerea eritrocitelor este permanentă, se schimbă numai intensitatea hemolizei cu dezvoltarea periodică a crizelor hemolitice. Eritrocitele se distrug intravascular, ceea ce provoacă hemoglobinemie și hemoglobinurie în cazurile când nivelul hemoglobinei libere în plasmă depășește pragul renal. În normă, pragul renal al hemoglobinei libere constituie 120-130 mg%. S-a dovedit că pragul renal pentru hemoglobina liberă depinde de concentrația haptoglobinei, care conjugă hemoglobina și în așa complex ea nu trece prin filtrul renal. La pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă concentrația haptoglobinei este scăzută și de aceea hemoglobinuria apare la un nivel mult mai jos decât 120-130 mg%. În observările noastre hemoglobinuria a fost depistată și la concentrația hemoglobinei libere în plasmă de 40-50 mg%.

Hemoglobinuria are drept consecință pierderea fierului din organism cu dezvoltarea sideropeniei. O parte din fier se reabsoarbe în tubii renali și se reține în celulele lor epiteliale sub formă de hemosiderină. Celulele epiteliale încărcate cu hemosiderină, fiind fiziologic descuamate și eliminate cu urina, contribuie la aprofundarea deficitului de fier. Vopsirea sedimentului urinar la fier (reacția Perls) depistează cristale de hemosiderină. De aici provine cuvântul hemosiderinurie în denumirea acestei boli. În prezent este dovedit că hemosiderinuria nu este permanentă.

Distrugerea intravasculară a eritrocitelor este însoțită de

eliberarea în plasmă a tromboplastinelor, ADP (adenozinfosfat), care activează factorii de coagulare a sângelui și în așa fel inițiază procesul de hipercoagulare. Este dovedit că factorii de coagulare pe matrița eritrocitelor distruse sunt foarte activi. Dereglările sistemului de coagulare cauzează trombozele vasculare frecvente în această patologie. În perioada crizelor hemolitice se poate declanșa sindromul de coagulare intravasculară diseminată cu toate consecințele sale, ce contribuie la rândul său la alipirea distrucției mecanice a eritrocitelor cu formarea unui cerc vicios.

Tabloul clinic. Manifestările clinice sunt determinate de două sindroame - anemic și hemolitic, caracteristice pentru toate anemiile hemolitice. Una din particularitățile acestei maladii este hemoliza intravasculară însoțită de hemoglobinemie și hemoglobinurie. Din această cauză urina în perioada crizelor hemolitice este de culoare ”neagră”.

Formele clinice sunt foarte variate. În unele cazuri timp îndelungat evoluează cu anemie moderată fără crize hemolitice cu icter slab exprimat. Ulterior, hemoliza devine mai intensivă, periodic în formă de crize hemolitice.

Maladia poate avea și debut tipic cu hemoliză bine evidențiată, și crize hemolitice frecvente.

Acutizarea hemolizei este provocată de procese infecțioase, stresuri, efort fizic.

În timpul crizelor hemolitice pot apărea complicații vasculare trombotice, mai frecvent în sistemul venei portale.

Ficatul și splina de obicei nu se palpează. Pe parcursul maladiei, însă, uneori splina se mărește din cauza dereglării microcirculației intraorganice provocată de hipercoagulare.

Investigații de laborator. Deseori la pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli în analiza sângelui periferic se depistează pancitopenie. Conținutul hemoglobinei variază de la 40 până la 80-90 g/l. La unii bolnavi hemoglobina scade și până la 30 g/l. Anemia este normo- sau hipocromă, fiind asociată cu reticulocitoză. Leucopenia și trombocitopenia sunt moderate în majoritatea cazurilor.

Rezistența osmotică a eritrocitelor este normală.

În mielogramă se observă hiperplazia rândului eritrocariocitar fără particularități morfologice.

Conținutul bilirubinei este sporit din contul fracției indirecte. Caracteristică este hemoglobinemia. În precipitatul de urină se depistează hemosiderina. Deseori se observă și proteinurie din contul hemoglobinei eliminate cu urina, îndeosebi în

timpul crizelor hemolitice.

Specifice pentru hemoglobinuria paroxistică nocturnă sunt testul Ham (1937) și proba cu zaharoză (Hartman, Jenkins, 1966). Testul Coombs este negativ.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe caracterul intravascular al hemolizei, evoluția cronică a maladiei, lipsa anticorpilor antieritrocitari, testul Ham și testul cu zaharoză pozitive.

Tratament. Metoda principală de tratament constă în transfuzia eritrocitelor spălate. Prioritatea lor este determinată de înlăturarea plasmei și, prin urmare, a complementului, și de absența leucocitelor și trombocitelor ce previn izosensibilizarea cu antigenele acestor celule. Majoritatea pacienților suportă eritrocite spălate de 3 ori, însă în unele cazuri apare necesitatea de a spăla eritrocitele de 5 ori. Sunt contraindicate transfuziile de sânge integru și eritrocite nespălate din cauza prezenței în aceste remedii a plasmei și a complementului. Eritrocitele nespălate pot fi transfuzate numai în cazuri de urgență, dar cu durata de păstrare mai mult de 7-8 zile, când complementul își pierde activitatea.

În legătură cu deficitul de fier ar fi rațional de a indica preparate de fier, deși deseori ele intensifică hemoliza. Se presupune că ionii de fier majorează sensibilitatea eritrocitelor față de complement.

S-a observat o eficacitate de la folosirea androgenilor (nerobol, retabolil, oximetalon). Corticosteroizii n-au punct de acțiune. Splenectomia nu ameliorează evoluția maladiei.

În timpul crizelor hemolitice de rând cu tratamentul de dezintoxicare se administrează anticoagulante pentru profilaxia trombozelor. Dacă ultimele s-au dezvoltat, se efectuează tratament cu anticoagulante după principiile generale.

Prognosticul este nefavorabil. Durata supraviețuirii variază de la câțiva ani până la 7-10 ani, în unele cazuri până la 30 de ani. Sunt cazuri unice de vindecare completă.

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice

În tabloul clinic al anemiilor hemolitice în majoritatea cazurilor este prezent sindromul icteric, fapt pentru care pacienții deseori sunt spitalizați în secțiile de boli infecțioase cu suspiciune la hepatită virală sau se află la evidență la medicii interniști cu diagnosticul de hepatită cronică ori ciroză a ficatu-

lui. Uneori bilirubinopatiile funcționale care evoluează cu bilirubină neconjugată sunt interpretate ca anemii hemolitice. Formele de anemii hemolitice cu hemoliză ocultă ca regulă nici nu sunt diagnosticate.

Cele expuse argumentează actualitatea problemei ce ține de diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice.

În diagnosticul anemiilor hemolitice deosebim două aspecte principale considerate și ca două etape de diagnostic: 1) diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice de procesele patologice însoțite de sindromul icteric; 2) diagnosticul diferențial în cadrul anemiilor hemolitice în scopul identificării formei nozologice de anemie hemolitică.

La prima etapă se efectuează diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu icterul parenchimatos, mecanic, bilirubinemiile funcționale, confirmându-se originea hemolitică a icterului. Rolul hotărâtor la această etapă aparține datelor de laborator.

Spre deosebire de formele de icter numai ce enumerate, anemiile hemolitice se manifestă nu numai prin ictericitate, dar și prin sindromul anemic. La toți pacienții cu anemie hemolitică în analiza sângelui periferic se depistează micșorarea numărului de eritrocite și a conținutului de hemoglobină asociată cu reticulocitoză. O parte din eritrocite sunt policromatofile, se observă anizocitoză și poikilocitoză. Aceste modificări calitative ale eritrocitelor sunt rezultatul deficitului de acid folic, care se utilizează excesiv în eritropoieză din cauza necesității crescute în el în procesul de formare compensatorie a unei cantități mai mari de eritrocite. În perioada crizelor hemolitice poate avea loc leucocitoză cu deviere în hemogramă de tipul reacțiilor leucemoide de caracter mieloid.

În analizele biochimice se depistează bilirubinemie din contul bilirubinei indirecte, urobilinurie. Probele funcționale ale ficatului sunt în limite normale (tabelul 11).

La pacienții cu icter parenchimatos sindromul anemic lipsește, reticulocitoza nu se depistează. Concentrația bilirubinei este majorată din contul fracției directe. În icterul parenchimatos sunt schimbate probele funcționale ale ficatului (fermentemie).

În cazurile de icter mecanic la fel predomină bilirubina conjugată, dar fără creșterea activității aminotransferazelor. Este ridicată activitatea fosfatazei alcaline. Lipsește urobilinuria. Scaunul este acholic. Analiza sângelui periferic este în limite normale.

Tabelul 11

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice cu patologiile principale care evoluează cu sindromul icteric

Procesul patologic	*Conținutul hemoglobinei*	*Reticulocitoza*	*Bilirubina*		*Urobilinurie*	*Probele funcționale ale ficatului*
			indirectă	*directă*		
Anemie hemolitică	scăzut	sporită	sporită	norma	prezentă	norma
Icter parenchimatos	norma	lipsește	norma	sporită	prezentă	modificate
Icter mecanic	norma	lipsește	norma	sporită	lipsește	norma
Bilirubinopatiile: Sindromul Gilbert	norma	lipsește	sporită	norma	lipsește	norma
Sindromul Crigler-Najjar	norma	lipsește	foarte sporită	norma	lipsește	norma
Sindromul Dubin-Johnson	norma	lipsește	norma	sporită	lipsește	norma
Sindromul Rotor	norma	lipsește	norma	sporită	lipsește	norma

Necesită diagnostic diferențial cu anemiile hemolitice și bilirubinopatiile (Sindromul Gilbert sau icter juvenil Meulengracht, sindromul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor) (tabelul 11). În practica medicală dificultăți în diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice mai frecvent apar în cazurile de sindromul Gilbert care evoluează cu bilirubinemie neconjugată. Însă, spre deosebire de anemiile hemolitice, analiza sângelui periferic este normală. Nu se depistează nici anemie, nici reticulocitoză. Activitatea aminotransferazelor este fără modificări.

Sindromul Crigler-Najjar decurge tot cu bilirubinemie indirectă cauzată de absența glucuroniltransferazei în hepatocite. Se manifestă la nou-născuți. Starea lor este foarte gravă. Patologia în cauză în timp scurt se termină cu deces. Modificări hematologice nu se depistează. Celelalte bilirubinopatii (Dubin-Johnson, Rotor) evoluează cu bilirubinemie conjugată.

Până în prezent se exagerează importanța investigării rezistenței osmotice a eritrocitelor, deși s-a stabilit că scăderea rezistenței osmotice a eritrocitelor nu este un semn obligatoriu al hemolizei. Unele forme de anemie hemolitică evoluează cu

fragilitatea osmotică a hematiilor normală, iar la pacienții cu talasemie ea dimpotrivă este majorată. Așadar, acest indice de laborator fiind în limite normale nu exclude diagnosticul de anemie hemolitică și nu poate fi folosit în diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice de icterul parenchimatos, mecanic sau bilirubinopatii.

Este foarte important de menționat că în unele cazuri de anemie hemolitică pe fundalul hemolizei cronice se dezvoltă sindromul de colestază, care poate cauza o fermentemie moderată (majorarea activității aminotransferazelor, fosfatazei alcaline) și creșterea bilirubinei nu numai indirecte, dar și a celei conjugate. În aceste cazuri se comit erori în diagnostic. Se supraapreciază fermentemia și prezența bilirubinei conjugate. Ca urmare, se stabilește diagnosticul de hepatită cronică, iar rareori și de ciroză a ficatului, îndeosebi atunci când anemia hemolitică evoluează cu splenomegalie. Pentru evitarea erorilor în diagnostic de acest caracter este necesar să se rețină că anemia hemolitică este însoțită de reticulocitoză depistată la prima analiză a sângelui periferic. De menționat, că reticulocitoza este și cel mai sensibil test al hemolizei. S-a constatat, că ficatul poate conjuga și elimina cu bila bilirubină indirectă de 3 ori mai multă decât în normă. De aceea în cazurile de hemoliză neintensivă (ocultă) nivelul bilirubinei poate să nu fie majorat, iar în tabloul clinic icterul lipsește. În aceste situații unicul simptom de hemoliză este reticulocitoza.

Așadar, pe baza investigațiilor de laborator accesibile pentru instituțiile medicale se poate efectua diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice de hepatite, icterul mecanic și bilirubinopatii. Folosind aceste investigații de laborator, se confirmă definitiv prezența hemolizei.

După confirmarea prezenței anemiei hemolitice se rezolvă a doua etapă de diagnostic, care prevede identificarea formei nozologice de anemie hemolitică. Determinarea corectă a formei de anemie hemolitică are importanță pentru elaborarea tacticii de tratament adecvat. Sunt descrise multe unități nozologice ale anemiilor hemolitice. Ele diferă prin etiologie și mecanismul de hemoliză folosite în elaborarea clasificării moderne a anemiilor hemolitice (vezi clasificarea anemiilor hemolitice).

Etapa de identificare a formelor nozologice de anemii hemolitice reflectate în această clasificare se rezolvă în anumită consecutivitate. Mai întâi se determină în ce grupă de anemii hemolitice (ereditare sau dobândite) poate fi inclusă anemia în cazul

concret. Dacă de o maladie similară a suferit cineva din membrii familiei (părinții, frații, surorile) și la pacient anemia hemolitică s-a manifestat clinic din primii ani de viață, atunci se presupune o anemie hemolitică din grupa celor ereditare (membranopatii, enzimopatii, hemoglobinopatii). Însă factorul anamnestic nu întotdeauna este evident, deoarece în unele cazuri la rude maladia poate fi asimptomatică ori hemoliza evoluează ocult și nu se observă. De menționat, de asemenea, că nu la toți pacienții cu anemii hemolitice ereditare maladia se manifestă din copilărie. Debutul clinic al acestor anemii hemolitice poate avea loc la orice vârstă, ceea ce se explică prin faptul că gradul de dereglare a structurii membranei eritrocitelor, globinei și de deficit al enzimelor eritrocitare este diferit. Dacă deficitul ereditar al eritrocitelor este slab pronunțat, atunci semnele clinice ale anemiei hemolitice apar mai tardiv și intensitatea lor de asemenea este mai puțin exprimată.

Toate aceste situații atipice trebuie luate în considerare, deoarece ele pot cauza erori de diagnostic al anemiilor hemolitice ereditare.

Depistarea splenomegaliei de rând cu sindromul de hemoliză tot este un semn al anemiilor hemolitice ereditare, îndeosebi a membranopatiilor și hemoglobinopatiilor.

Dacă anemiile hemolitice ereditare se manifestă din copilărie, atunci suferă dezvoltarea fizică a organismului, ce se manifestă prin infantilism. Se dereglează formarea oaselor, din care cauză fața capătă aspect mongoloid, craniul - formă de turn, nasul - formă de șa. Aceste modificări lipsesc în cazurile de apariție tardivă (după perioada de creștere a organismului) a hemolizei.

Așadar, apariția simptomelor de hemoliză în copilărie, patologie similară la rude, prezența splenomegaliei, semne de dereglări în formarea oaselor permite de a suspecta una din anemiile hemolitice ereditare.

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitice ereditare prin dereglarea structurii membranei eritrocitare se bazează pe studierea schimbărilor caracteristice ale morfologiei eritrocitelor.

Depistarea a peste 25% de microsferocite cu diametrul mediu mai mic de 7μ pe frotiul sângelui periferic confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară microsferocitară.

Prezența eritrocitelor ovalocitare (eliptocitare), care constituie mai mult de 25% din toate eritrocitele, confirmă diagnosticul de anemie hemolitică ereditară ovalocitară.

În cazurile de anemie hemolitică stomatocitară în centrul eritrocitelor se observă un sector nevopsit limitat de două linii îndoite și unite la capăt, din care cauză acest sector are formă de stomă (gură), de unde și provine denumirea de stomatocite.

În acantocitoza ereditară eritrocitele au contur dințat asemănător cu frunzele acanta, din care cauză au fost numite acantocite.

Semnele morfologice ale eritrocitelor se folosesc și în diagnosticul hemoglobinopatiilor. Talasemia se caracterizează prin eritrocite "de tras în țintă", hipocrome. Spre deosebire, însă, de anemia fierodeficitară, conținutul fierului seric în majoritatea cazurilor este normal sau majorat. Este mărit și procentul sideroblaștilor în punctatul măduvei oaselor. Identificarea formei de talasemie (α, β, etc.) se efectuează prin metoda electroforezei hemoglobinei.

Anemia drepanocitară (siclemia) cu dereglări ale structurii lanțurilor peptidice ale globinei se caracterizează prin forma drepanocitară (forma de seceră) a eritrocitelor, care se depistează prin proba cu metabisulfit de sodiu sau în condiții de hipoxie după aplicarea garoului la baza degetului până la starea cianozei, din care se colectează sângele pentru a pregăti frotiu.

Din grupa enzimopatiilor ereditare cel mai mare interes practic îl prezintă anemia hemolitică cauzată de deficitul enzimei glucozo-6-fosfatdehidrogenaza. Particularitatea acestei anemii constă în distrucția intravasculară a eritrocitelor din care cauză, spre deosebire de celelalte anemii hemolitice ereditare, se mărește concentrația hemoglobinei libere în plasmă și apare în urină hemoglobina (hemoglobinuria). Maladia se manifestă prin crize hemolitice provocate de unele medicamente cu însușire de oxidant. O acțiune analogică asupra eritrocitelor la aceste persoane are și folosirea în alimentare a bobului cailor cu dezvoltarea stării patologice numită favism. Pacienții cu deficitul enzimei G-6-PD în afara acțiunii medicamentelor oxidante nu prezintă semne de hemoliză și practic sunt sănătoși, această anemie deosebindu-se de maladia Marchiafava-Micheli care parcurge cronic cu hemoliză permanentă. Numai în cazurile de deficit pronunțat al acestei enzime, ce se întâmplă extrem de rar, poate avea loc o hemoliză permanentă, care periodic se intensifică sub acțiunea factorilor provocatori.

Diagnosticul prezumptiv al acestei enzimopenii se stabilește pe baza anamnesticului (folosirea medicamentelor cu acțiune oxidantă) și semnelor hemolizei intravasculare în timpul crizelor

hemolitice. Diagnosticul definitiv se confirmă prin determinarea activității enzimei G-6-PD în eritrocite. Totodată trebuie luată în considerare zona geografică de naștere și de trai a pacientului.

Alte enzimopatii eritrocitare pot fi suspectate după excluderea celorlalte anemii hemolitice ereditare și dobândite.

Din grupa anemiilor hemolitice dobândite cel mai frecvent se întâlnesc anemiile autoimune, care în majoritatea cazurilor se dezvoltă pe fundalul altor maladii (leucemia limfocitară cronică, boala Hodgkin, limfoamele non-Hodgkin, lupusul eritematos de sistem, hepatitele cronice, ciroza hepatică, artrita reumatoidă, colita ulceroasă). Manifestările clinice și semnele generale de hemoliză ale anemiei autoimune corespund celor care se observă în cazurile de hemoliză extravasculară. Depistarea anemiei hemolitice pe fundalul maladiilor enumerate mai sus ne permite în primul rând să presupunem că ea are origine autoimună. Diagnosticul definitiv se confirmă prin depistarea autoanticorpilor antieritrocitari cu ajutorul testului Coombs direct sau probei de agregare și hemaglutinare, care este mai sensibilă decât testul Coombs. Importantă în diagnosticul diferențial este și eficacitatea tratamentului cu corticosteroizi în cazurile de anemie autoimună. Tratamentul de probă cu corticosteroizi are o deosebită valoare în situațiile când testul Coombs și de agregare-hemaglutinare sunt negative.

Prezintă interes și dificultăți de diagnostic anemia hemolitică autoimună cu anticorpi împotriva celulelor eritrocariocitare ale măduvei oaselor. La acești pacienți lipsesc simptomele de hemoliză (icterul, bilirubinemia, urobilinuria, reticulocitoza), deoarece se distrug eritrocariocitele, a căror citoplasmă încă nu este hemoglobinizată și care nu se dezvoltă până la stadiul de reticulocit. În tabloul clinic predomină sindromul anemic. În analiza sângelui lipsesc schimbări calitative ale eritrocitelor. Caracteristică pentru această anemie este eritroblastopenia - micșorarea considerabilă a procentului de eritrocariocite (până la 1-5%) în punctatul medular. Eficacitatea terapiei cu corticosteroizi confirmă diagnosticul anemiei date.

Destul de dificil este diagnosticul maladiei Marchiafava-Micheli (hemoglobinuria paroxistică nocturnă cu hemosiderinurie permanentă) îndeosebi în cazurile care evoluează cu o hemoliză moderată fără crize hemolitice. În aceste forme atipice după excluderea altor anemii hemolitice și a anemiilor ca rezultat de formare insuficientă a eritrocitelor trebuie să se amintească și de existența maladiei Marchiafava-Micheli, care se confirmă

prin testul Ham sau prin proba cu zaharoză.

Pancitopenia, care deseori se depistează la pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli, necesită diagnosticul diferențial cu anemia aplastică. Reticulocitoza, hiperplazia seriei eritrocariocitare în măduva oaselor, absența aplaziei în preparatele histologice ale măduvei oaselor, testul Ham și proba cu zaharoză pozitive sunt în favoarea diagnosticului maladiei Marchiafava-Micheli.

În cazurile tipice ale maladiei Marchiafava-Micheli manifestată prin hemoliză intravasculară permanentă cu crize hemolitice însoțite de hemoglobinemie, hemoglobinurie și hemosiderinurie, diagnosticul se stabilește fără dificultăți. Confirmarea definitivă a diagnosticului se face prin testul Ham și proba cu zaharoză.

Aceste forme ale maladiei Marchiafava-Micheli necesită diagnosticul diferențial de anemia autoimună cauzată de hemolizine bifazice (hemoglobinuria paroxistică a frigore), care ca și maladia Marchiafava-Micheli se manifestă prin hemoliză intravasculară cu hemoglobinemie și hemoglobinurie. Diagnosticul diferențial al acestor două forme de anemii hemolitice se bazează pe depistarea hemolizinelor bifazice prin proba Donath-Landsteiner. La pacienții cu maladia Marchiafava-Micheli sunt pozitive testul Ham și proba cu zaharoză.

Anemiile hemolitice cauzate de distrucția mecanică a eritrocitelor de obicei nu prezintă dificultăți în aspect de diagnostic diferențial.

Hemoglobinuria de marș se dezvoltă după un marș de lungă durată și se caracterizează prin hemoliză intravasculară tranzitorie. Peste câteva zile simptomele de hemoliză dispar fără tratament.

Anemiile hemolitice, care se dezvoltă ca urmare a altor traumatisme mecanice cronice a eritrocitelor în cazurile de plastie a valvelor cardiace, hemangiomatoză, splenomegalii masive, stenoză aortală, sindromul de coagulare intravasculară diseminată, nu prezintă dificultăți pentru diagnosticul diferențial. În aceste cazuri în procesul de diagnosticare se iau în considerare patologiile mai sus enumerate când se pot distruge mecanic eritrocitele.

Anemiile hemolitice apărute în urma acțiunii substanțelor toxice (sărurile metalelor grele, acizii organici etc.) sunt asociate de semnele de otrăvire cu substanța respectivă, pe baza căreia se stabilește diagnosticul.

În diagnosticarea anemiei hemolitice provocate de plasmodiul malariei au importanță situația epidemiologică, tabloul clinic și probele de laborator pentru depistarea malariei.

Tabelul 12

Diagnosticul diferențial al anemiilor hemolitic

Forma de anemie hemolitică	*Datele principale de laborator*								
	Morfologia eritrocitelor	*Rezistența osmotică a eritrocitelor*	*Hemoglo -binemie*	*Hemoglo-binurie*	*Hemoside-rinurie*	*Testul Coombs*	*Testul Ham, proba cu zaharoză*	*Electroforeza hemoglobinei*	*Activitatea enzimelor eritrocitelor*
Anemie microsferocitară	microsferocite cu diametrul mediu <7μ	scăzută	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Anemie ovalocitară	ovalocite (25-90%)	scăzută	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Anemie stomatocitară	stomatocite	scăzută	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Anemie acantocitară	acantocite	normală	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	normală	normală
Fermentopatii	normocite normocrome, tendință spre macrocite	normală	în timpul crizelor	în timpul crizelor	în timpul crizelor	negativ	negative	normală	deficit al enzimei respectiv
Talasemie	eritrocite de tras în țintă, hipocromie	majorată	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	modificări în lanțurile globinei	normală
Anemie drepanocitară	eritrocite în formă de seceră în proba cu metabisulfit de sodiu	–	lipsește	lipsește	lipsește	negativ	negative	modificări în lanțurile globinei	normală
Anemie autoimună	normocite normocrome, tendință spre macrocite, uneori microsferocite	normală, maderat micșorată	lipsește	lipsește	lipsește	pozitiv	negative	normală	normală
Maladia Marchiafava-Micheli	normocite hipocrome (±), tendință spre macrocite	normală	permane ntă	în timpul crizelor	permanentă	negativ	pozitive	normală	normală
Anemii prin distrucția mecanică a eritrocitelor	normocite normocrome, semne de fragmentare a eritrocitelor	normală	periodică	periodică	periodică	negativ	negative	normală	normală

Așadar, în efectuarea diagnosticului diferențial al anemiilor hemolitice în primul rând este necesar de a studia proprietățile morfologice ale eritrocitelor ceea ce permite de a diagnostica formele principale ale anemiilor hemolitice ereditare (microsferocitoza, ovalocitoza, stomatocitoza, acantocitoza, hemoglobinopatiile). În caz de excludere a acestor anemii e necesar de a investiga bolnavul pentru hemoliza intravasculară. Dacă se confirmă distrugerea intravasculară a eritrocitelor se concretizează prezența factorilor de hemoliză și evoluția maladiei. Hemoliza intravasculară cronică permanentă este caracteristică pentru maladia Marchiafava-Micheli și anemia autoimună cauzată de hemolizine bifazice. Maladia Marchiafava-Micheli se confirmă prin testul Ham sau proba cu zaharoză, iar forma autoimună cu hemolizine se determină prin proba Donath-Landsteiner. Depistarea factorilor toxici ori a patologiilor însoțite de distrugerea mecanică a eritrocitelor permite de a diagnostica anemiile hemolitice toxice ori cu distrugerea mecanică a eritrocitelor, ambele manifestându-se prin semne de hemoliză intravasculară.

Dacă lipsesc datele pentru anemiile hemolitice ereditare și hemoliză intravasculară, trebuie de presupus o anemie hemolitică autoimună cu anticorpi la cald, care se precizează prin testul Coombs și eficacitatea tratamentului de probă cu corticosteroizi.

După excluderea tuturor anemiilor hemolitice enumerate bolnavul trebuie să fie investigat în scopul depistării enzimopeniilor. Aceste investigații se efectuează în centre specializate, unde se aplică metode respective de laborator pentru determinarea activității enzimelor, care participă în metabolismul eritrocitelor. Datele principale ale investigațiilor de laborator folosite în diagnosticul diferențial al celor mai frecvente anemii hemolitice sunt prezentate în tabelul 12.

Prin respectarea consecutivă a etapelor de diagnostic se poate realiza diagnosticul diferențial al anemiei hemolitice de alte maladii asociate de sindromul icteric, fiind posibilă de asemenea identificarea formelor anemiilor hemolitice.

Anemii prin mecanism multiplu

Anemia poate fi de origine multiplă. Există anemii prin deficitul concomitent al ionilor de fier și vitaminei B_{12} ori acidului folic. Deficitul de fier de lungă durată cu dezvoltarea atrofiei difuze a mucoasei stomacului deregleaza secreția factorului

Castle, din care cauză nu se absoarbe vitamina B_{12} cu apariția anemiei B_{12}-deficitară. Anemiile hemolitice pot fi asociate cu deficit de fier necauzat de hemoliză. Anemiile hemolitice provoacă deficit al acidului folic ca rezultat al consumării excesive a acidului folic în hiperproducerea compensatorică a eritrocitelor.

Determinarea în fiecare caz individual a tuturor factorilor responsabili de anemizare contribuie la elaborarea programului optimal de tratament.

Bibliografia selectivă

1. Anderson M.A. Maternal nutrition: prevention and treatment of anemia in women of repruductive age, 1993.
2. Besa E.C., Catalano P.M., Kant I.A., Jefferies. Hematology, 1992.
3. Bothwell T.H.Charlton, Cook I.D., Finch C.A. Iron metabolism in man. Blackwell Scientific Publications, Inc. Boston, 1979.
4. Corcimaru I.T. Anemia feriprivă. Diagnostic şi tratament // Curier medical. - 1991. - nr.5.- p. 51-55.
5. Corcimaru I.T., Musteaţă L.Z., Robu M.V. Diagnosticul diferenţial şi tratamentul anemiilor (Recomandări metodice).- Chişinău, 1997.
6. Corcimaru I.T. Anemiile hemolitice. Definiţie şi patogenie (Comunicarea I) // Curier medical. - 1998. - nr.9-10.- p. 46-48.
7. Corcimaru I.T. Clasificarea anemiilor hemolitice. (Comunicarea II) // Curier medical. - 1999. - nr.1-3.- p. 52-53.
8. Corcimaru I.T. Diagnosticul, tratamentul şi profilaxia anemiei fierodeficitare la gravide // Buletin de perinatologie. - 2001, - nr. 4, - p. 65-68.
9. Corcimaru I.T. Hematologie clinică. Chisinau, 2001, 298 p.
10. Corcimaru I.T., Fript V., Bologan I., Peltec I. Anemiile la gravide. (Recomandări metodice), 2002, 30 p.
11. Corcimaru I., Chiu M., Gurduza A., Gladâş V. Eritropoietina umană recombinantă în tratamentul anemiei la bolnavii de mielom multiplu. Analele Ştiinţifice ale USMF "N.Testemiţanu" vol. 2. Problemele clinico-terapeutice (medicină internă, tradiţională, boli infecţioase). Zilele Universităţii (17-18 octombrie 2002). Ediţia III, Chisinau, 2002, p. 145-148.
12. Dallman P.R. Review of iron metabolism. In. Filer L.J. et al. Dietary iron: birth to two years. New Iork, Raven Press, 1989 - p. 1-18.
13. Gillespre S., Johnston J.L. Expert Consultation on Anemia. Determinants and Interventions. Ottawa. Micro-nutrient Initiative, 1998.
14. Kilbride I et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anemia in infancy: a case - control study in Iordan//International journal of epidemiology, 1999. - v. 28 - p. 461-468.
15. Medicină internă. Hematologie, partea I (sub redacţia Radu Păun).- Editura medicală. Bucuresti, 1997.
16. Miale B.J. Laboratory medicine-hematology. ED. C.V.Mosby Co New Iork, 1977.
17. Miller D.R., Baehner R.L., Mc Millan C.W. Blood diseases

of infancy and childhood, 1984.

18. Moliterno A.R., Spivac J.L. Anemia of Cancer in "Hematology/Oncology clinics of North America". Hematologic Complications of Cancer, 1996, vol. 10.- nr. 2. - p. 345-363.

19. Nathan D.A., Oski F.A. Hematology of infancy and childhood. - 1987. - vol. 1, vol. 2.

20. Popescu D.M. Hematologie clinică. Note de curs. Ediţia a II-a. Bucuresti, 1999.

21. Singla P.N. et al. Fetal iron status in maternal anemia//Acta pediatrica, 1996, v. 85, p. 1327-1330.

22. Ţurcanu L., Şerban M. Hematologie pediatrică, 1986.

23. Winbrobe M.M. Clinical Hematology. 1981.

24. Алексеев Т.А., Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии. М, 1969.

25. Алексеев Т.А., Токарев Ю.Н. Гемоглобинурии. М., 1972.

26. Бабаш Г.В., Малаховский Ю.В., Протопонова В.А., Селихова А.М. Распространённость, клиника и причины латентного дефицита железа у школьноков. // Педиатрия. – 1980. № 5.-с. 39-42.

27. Бирюкова А.С. с соавт. Применение эритропоэтина – корреляция уровня гемоглобина у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на гемодиализе // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002 - № 1. -с. 8.

28. Бойтлер Э. Нарушение метаболизма эритроцитов и гемометическая анемия (перевод с английского). Медицина, 1981.

29. Бокарев И.Н., Кабаева Е.В., Пасхина О.Е. Лечение и профилактика железодефицитной анемии в амбулаторной практике // Тер. архив, 1998. –№ 4. -с. 70-74.

30. Борисова И.П., Скобин В.Б., Мощакова Е.Ф. Лечение ранней анемии недоношенных детей // Проблемы гематологии и переливания крови, 2002. – № 1. - с. 9.

31. Бахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А., Алексеева И.А. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей // Рос. вестник перинатологии и педиатриии, 1996, 41(3), с. 26-30.

32. Гугуин И.В. Влияние сидеропении у матери на гематологические показатели и заносы железа у новорождённых // Акушерство и гинекология, 1990. – № 12. - с. 38-41.

33. Гянджонц В.Л. Лактация у женщин с анемией и её влияние на состояние здоровья и физическое развитие младенцев. Автореф. дисс. канд. мед. наук., М. 1993, с. 23.

34. Демихов В.Г. с соавт. Новый подход к терапии анемий у беременных // Проблемы гематологии и переливания крови, 2002. – № 1. - с. 22.

35. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии // Рус. мед. журнал, 1997. – 5(19). - с. 1234-1242.

36. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. Медицина, 1981.

37. Идельсон Л.И., Дидковский Н.А., Ермильченко Г.В. Гемолитические анемии. Медицина, 1975.

38. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. Медицина, 1967.

39. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. Железодефицитные анемии у детей (руководство для врачей), 1999.

40. Митерев Ю.Г., Фоличев С.Л., Воронина Л.Н. и др. Выявление дефицита железа у доноров и некоторые аспекты его профилактики // Проблемы гематологии. - 1980. - № 3, - с. 54-56.

41. Михайлова Е.А. Программное лечение взрослых больных апластической анемией. Автореф. докт. дисс., Москва 2002, с. 43.

42. Михайлова Е.А. Апластическая анемия // Врач. – 2001. - № 12. - с. 18-21.

43. Руководство по гематологии (под ред. А.И.Воробьева), Медицина. – 1985. - том 1, том 2.

44. Скобин В.Б., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Клиническое использование рекомбинантного эритропоэтина // Проблемы гематологии и переливания крови. –2001. - № 1. - с. 79.

45. Уиллоуби М. Детская гематология (перевод с английского) к.м.н. В. Еремеева, к.м.н. А. Г. Румянцева. М., 1981.

46. Файнштейн Ф.Э., Козинец Т.И., Бахромов С.М., Хохлова М.П. - Болезни системы крови. Медицина, Ташкент, УзССР, 1980.

47. Чертков И.Л., Воробьёв А.И. Современная схема кроветворения // Проблемы гематологии. - 1973. -№ 10. - с. 3-13.

48. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. Клиническая лекция // Гинекология. – 2000. - том 2. - № 6. -с. 1-13.

CUPRINS